

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns in a dark blue color, framing the central text.

Tuer le cancer

Patrizia Paterlini Bréchet

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

A portrait of Patrizia Paterlini-Bréchot, a woman with blonde, wavy hair, smiling. She is wearing a black leather jacket over a red top and a pearl necklace. The background is a plain, light-colored wall.

Professeur
Patrizia Paterlini-Bréchot

TUER LE CANCER

LA FEMME
QUI RÉVOLUTIONNE
LA LUTTE CONTRE
LE CANCER

Stock

Patrizia Paterlini-Bréchet

Tuer le cancer

Stock

Couverture Coco bel œil
Photo de couverture : © Manuel Braun

ISBN 978-2-234-08056-0

© Éditions Stock, 2017

www.editions-stock.fr

*À Davide et à Lucas
qui sont ensemble pour moi
la félicité inespérée et mon éternité*

*À Christian
mon amour de toujours
s et mon soutien
au-delà des ouragans
dans le soleil, la pluie et le vent*

*À mes parents
qui m'ont tant aimée
et transmis courage et liberté*

*À Mariarita ma sœur
miracle de lumière et d'amour
et ma force intérieure
sans oublier son cher Carlo historien
le plus humain des humains*

*Au cher Maestro
qui m'a forgée
comme il voulait
et m'a transmis
la valeur de la vie*

*À Giovanna et Luciana
toujours dans mes pensées
pour l'éternité*

Nous ne mourrons jamais

*Tu te rappelles
tu as pleuré un soir*

*Je ne veux pas mourir
tu m'as dit*

*on doit mourir un jour
je crois*

*je crois
tu m'as dit
le dos tourné
dans ton lit*

*et toute la profondeur
de l'univers
dans ton petit être
dans ta petite tête blonde*

*seule
face aux mystères
du monde*

Mon amour

*nous ne mourrons
jamais*

*Tu m'as regardée
sans bien comprendre*

*sans oser
me demander*

*Nous ne mourrons jamais
mon amour*

*Si, peut-être un jour
le corps finira*

*peut-être un jour
le cœur s'arrêtera*

*Notre mystère lui
continuera*

*un simple ricochet
de vie en vie*

*et quand il relira
ces mots*

*on revivra
à nouveau*

Introduction

Il me semble que chacun de nous est un miracle transitoire d'une réalité éternelle. Ce que je déteste le plus du cancer est sa capacité à dénaturer ce miracle de l'intérieur, à lui enlever beauté et dignité, plus que toute autre maladie et plus que tout autre « événement final » peut le faire.

Ce caractère monstrueux m'est apparu alors que, jeune médecin, j'étais envahie par l'élan sacré et merveilleux de réduire la souffrance de mes patients et que j'ai dû constater mon impuissance. Le cancer a fracassé mon rêve de pouvoir sauver, au moins aider, au moins diminuer la peine de ceux qu'il attaque.

Pourtant, au fil des années, pour ceux comme moi qui ont dédié leur vie à traquer cette terrible maladie, à l'analyser, à l'espionner, à étudier ses moindres mouvements, il est devenu clair que le cancer n'est pas du tout ce monstre puissant surgissant de nulle part qui avait terrassé mon élan au début de ma pratique médicale. Ma vision du cancer est, de façon imagée, celle d'un ivrogne. Un ivrogne mal en point qui nous suit pendant longtemps, qui ne tient pas debout, qui disparaît et réapparaît, qui tombe, se redresse et retombe. Il est seul pendant de longues années et, au fil du temps, d'autres ivrognes finissent par le rejoindre. Et même si le premier ivrogne meurt, et si d'autres meurent, avec le temps, tous ceux qui piétinent derrière nous, forment un groupe de plus en plus grand et varié, composé d'ivrognes plus ou moins capables de survivre, de marcher sans tomber, plus ou moins robustes et aptes à nous agresser.

Avec le temps, il va forcément y en avoir un qui sera suffisamment fou, fort et méchant pour nous attaquer.

Aujourd'hui, la bataille est engagée et, pour la gagner, un seul facteur est déterminant : le temps. Le temps qui s'est écoulé entre l'émergence dans notre vie du premier ivrogne et le moment où nous avons découvert sa présence autour de nous mais aussi combien d'autres, forts ou faibles, ont rejoint le premier. Si nous arrivons à découvrir l'ivrogne des années auparavant, quand il est seul ou avec peu de ses complices, mal en point, les armes que nous avons aujourd'hui contre le cancer, la chirurgie, la radiothérapie, les chimiothérapies et thérapies ciblées, appliquées seules ou en combinaison selon les cas, sont suffisantes et définitives pour l'éliminer. Parce que, à ses débuts, c'est un être monstrueux mais malade, difforme et fragile, parfois comateux.

Le cancer nous tue car nous lui laissons le temps de le faire.

Est-ce que l'on arrivera un jour à mettre au point des traitements capables d'éliminer non seulement les différents types de cancers, mais aussi tous ceux qui se développent quand on laisse la maladie s'installer et se renforcer ? Rien n'est jamais impossible. C'est comme ça qu'un chercheur doit voir le futur même si, au moment où il prononce ces mots, les pistes pour trouver la solution à un tel problème ne sont pas visibles à l'horizon.

Mais les efforts doivent maintenant être orientés, unis et massifs pour perfectionner et déployer les méthodes de détection précoce.

Alors, qu'attendons-nous pour nous donner les moyens de tuer le cancer ? Nous pouvons le faire. Comme nous pouvons éliminer les régimes totalitaires et améliorer la vie sur terre, comme nous pouvons faire reculer la violence et l'injustice, nous pouvons tuer le cancer. De tous ces défis, ce n'est pas le plus difficile.

Pour gagner cette guerre nous avons besoin d'armes, nous en possédons ; nous avons besoin de stratégie, nous la connaissons ; nous avons besoin de la motivation et de la détermination des soldats. Nous sommes tous des soldats.

Après presque dix ans de pratique médicale aux côtés des patients, la vie m'a guidée vers le laboratoire, les études moléculaires, la traque de ces cellules tumorales qui envahissent le sang. Je n'ai pas oublié ce travail tant aimé et si difficile de la confrontation quotidienne avec la douleur des malades. Ainsi, toute mon estime et ma gratitude vont aux médecins, aux oncologues, à tous ceux qui se battent tous les jours à leurs côtés.

Je veux exprimer ici également le grand respect et l'immense reconnaissance que j'ai pour tous mes collègues chercheurs, chercheurs cliniciens et cliniciens.

Ce livre est le récit de mon parcours, de mon combat, avec l'aide

de mon entourage proche, pour réduire massivement la mortalité due au cancer. Son but est de montrer à vous tous, chers lecteurs, la direction à prendre.

Un jour, j'ai décidé que j'allais vouer ma vie à mettre un tueur en série hors d'état de nuire. Parce que j'ai vu ce serial killer en action, sournois et méthodique, discret et implacable, j'ai compris qu'il n'existait pas d'autre solution que de le tuer.

Tuer le cancer ! Facile à dire ! Pour avoir la peau de cet assassin de masse, encore faut-il le comprendre, l'analyser, le cerner, le débusquer, connaître ses tours et ses détours pour mieux les déjouer. Bref, tout savoir de lui, alors que, à l'image de tous les pervers, il obéit à un fonctionnement complexe, sait se faire oublier pour mieux réapparaître sous une fausse identité, avec une nouvelle silhouette et des traits légèrement modifiés.

Alors, j'ai agi comme tous les détectives privés. Je ne l'ai plus lâché. Tous les jours, pendant des heures, je l'ai observé, non pas à la loupe, mais au bout de mon microscope.

Il a gagné des batailles effrayantes, là, sous mes yeux. Il a fauché des vies que, jeune médecin, je ne pouvais retenir. Il a arraché des amis à mon affection. Il a tétanisé de peur des personnes douées de rationalité et de courage. Car il ne s'attaque pas seulement au corps des femmes et des hommes, il veut aussi leur âme.

Et cela dure depuis des millénaires. Malgré les progrès scientifiques considérables réalisés ces dernières décennies, le cancer continue son œuvre exterminatrice.

Rien ne me prédestinait à l'affronter. Je suis née dans une famille italienne ordinaire, plutôt traditionnelle. J'ai grandi dans un bourg paisible d'Émilie-Romagne, situé dans la plaine du Pô, où aucun grand médecin n'a jamais marqué les esprits. J'ai quitté le lycée pour rejoindre la faculté de médecine à une époque où il semblait impossible pour une femme de mener une carrière de médecin universitaire si elle n'était pas elle-même issue du sérail. Et où l'idée même de concilier une activité professionnelle aussi intense avec une vie de famille accomplie semblait des plus incongrues.

J'ai connu des moments de doute et des instants de découragement, quand l'horizon m'apparaissait incertain et que les pistes que j'avais suivies pour traquer le tueur ressemblaient à des impasses.

Mais je n'avais pas le droit de m'arrêter. Une reddition aurait sonné le glas de toutes mes espérances, et anéanti tout ce à quoi je crois depuis longtemps : la vertu du travail, la puissance de l'obstination, la force de l'engagement.

Alors, j'ai persisté. Et j'ai trouvé. Le chemin a été semé d'embûches, car la recherche médicale, à l'échelon international, ressemble à la fois à une course contre la montre et à une compétition où tous les coups sont permis. Mais je discerne maintenant une lueur d'espoir, de plus en plus vive, et je suis convaincue que la victoire est à portée de main. Grâce à toute l'équipe qui a travaillé sans relâche à mes côtés. Grâce à mes confrères chercheurs qui ont pris mes travaux au sérieux et ont désiré en vérifier la validité. Grâce à mes patients, qui m'ont tant apporté, grâce à mes maîtres, qui m'ont tout appris, grâce au progrès de la science, qui m'a donné les outils, grâce à la providence, qui m'a souri.

Après deux décennies consacrées à comprendre la morphologie du tueur, j'ai réfléchi au moyen de le capturer, de l'isoler pour le réduire à néant. Et j'ai trouvé, avec mes collaborateurs, un procédé dont l'efficacité se confirme chaque jour un peu plus. Avec une simple prise de sang, il est possible de détecter sa présence au sein de l'organisme avant qu'il n'y ait établi un domicile fixe à partir duquel lancer ses assauts mortels.

Avril 2014. Le *New York Times* écrit noir sur blanc qu'aucune méthode basée sur une prise de sang n'a jamais permis de détecter le cancer avant l'imagerie, alors qu'il s'agirait d'un énorme progrès vers la détection précoce du cancer et son élimination¹.

Octobre 2014. Après presque vingt années d'efforts de la part de toute l'équipe de recherche que je dirige, j'apprends que nous avons gagné une bataille décisive. Le test sanguin que nous avons mis au point et qui consiste à filtrer le sang pour y trouver d'éventuelles cellules cancéreuses circulantes (CCC²), dites « sentinelles », lesquelles signalent la présence du tueur qui rôde dans le corps humain avant même qu'il ait commis l'irréparable, ce test, donc, a fonctionné !

Les équipes du professeur Paul Hofman, pathologiste à l'Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement (Ircan) à Nice, et du professeur Charles-Hugo Marquette, pneumologue au CHU de Nice, ont réussi à diagnostiquer parmi 245 sujets, dont une majorité de gros fumeurs atteints de bronchopathie obstructive, ceux qui allaient développer une tumeur, plusieurs années avant que le cancer du poumon ne soit visible sur une radiographie ou un scanner ³.

Le test ISET⁴ permet d'intervenir très en amont, alors que 75 % des cancers du poumon ne peuvent plus être opérés quand ils sont détectés, parce qu'ils en sont à un stade trop avancé et ont déjà produit des métastases.

C'est une première mondiale. La machine que j'ai conçue avec mon équipe, et qui ressemble à une banale photocopieuse, peut donc sauver des vies ! Aujourd'hui expérimentale, la tâche d'isolement qu'elle accomplit, associée à l'analyse experte des cellules au microscope, pourra demain être proposée aussi couramment, et pour un coût aussi modique, qu'une simple numération sanguine.

Depuis ce jour, je me dis, plus encore que par le passé, que chaque journée compte. Que je n'ai plus droit au sommeil. Que chaque instant de distraction se comptabilise en vies perdues.

Les professeurs Hofman et Marquette ont déjà fédéré dix-huit équipes universitaires françaises pour suivre, dans une nouvelle étude, 600 patients, actuels ou anciens gros fumeurs de cinquante-cinq ans ou plus atteints d'une pathologie pulmonaire qui implique un risque accru de développer un cancer du poumon. Chaque année durant trois ans, ceux-ci devront faire une prise de sang qui sera traité par la machine à filtrer ISET. Ce geste médical banal et indolore permettra de repérer si un ennemi se prépare à l'attaque dans chaque organisme, et de le mettre hors d'état de nuire.

Le professeur Jean Trédaniel coordonne une autre étude, à Paris, qui cible, sur deux centres universitaires, 300 patients tabagiques avec artéropathie. Ceux-ci seront suivis et testés avec la méthode ISET chaque année pendant trois ans pour tenter de déceler précocement ceux qui sont en train de développer un cancer du poumon et étudier les aspects psychologiques associés. D'autres études similaires encore plus larges se préparent ailleurs qu'en France et ciblent la détection précoce du cancer du poumon, du sein et de l'estomac.

Ensuite ? L'avenir n'est écrit nulle part, mais j'ai la certitude qu'il est possible, à court ou moyen terme, de tuer le cancer. De réduire massivement la mortalité qu'il engendre. Le diagnostic précoce annonce une révolution en marche. Pour que celle-ci porte tous ses fruits, il est nécessaire que le cancer devienne l'affaire de tous. Qu'à l'angoisse succède la connaissance. Qu'à la stigmatisation succède la volonté individuelle et collective de gagner la guerre.

Pour en finir avec ce cauchemar, marchons ensemble. C'est nécessaire. C'est vital.

-
1. Andrew Pollack, « Sidestepping the biopsy with new tools to spot cancer », *The New York Times*, 7 avril 2014.
 2. Un lexique des sigles figure en fin d'ouvrage.
 3. Ilie M. et *al.*, « Sentinel circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease », *PLOS ONE*, 2014, 9: e111597.
 4. ISET : Isolation by Size of Tumor Trophoblastic Cells.

1

Le « patient zéro »

« Patient zéro » est le terme utilisé pour désigner la première personne contaminée par un agent pathogène lors d'une épidémie. Ainsi, les National Institutes of Health, basé à Bethesda, dans la banlieue de Washington, a longtemps considéré qu'un steward canadien avait été le premier porteur du virus du sida ; il fut rebaptisé « patient zéro » par la communauté scientifique. Il a été prouvé depuis que celui-ci avait seulement été un des premiers infectés par le VIH.

Mon « patient zéro », celui qui a fortement marqué mon histoire personnelle et professionnelle, ne correspond évidemment pas à cette stricte définition. Je le baptise ainsi parce qu'il occupe dans mon esprit et dans mon parcours de médecin une place particulière. C'est de lui que date ma détermination inébranlable à déclarer la guerre au cancer. Et à la gagner.

Le cancer, quand il gagne la partie, inflige en effet une mort particulièrement cruelle. Il prend possession du corps et dégrade l'esprit dans une spirale infernale irrésistible. Je l'avais déjà noté au cours de mes études de médecine, puis pendant mes premières années d'exercice, mais jamais éprouvé avec autant de force et de désespoir que ce jour de 1982.

Jeune interne à la polyclinique hospitalo-universitaire de Modène, j'entre comme chaque jour dans la salle où sont alignés les six lits des malades dont je suis responsable. Dès le seuil franchi, je remarque la présence d'un nouveau patient.

Assis sur son lit, en pyjama, l'homme dégage une angoisse perceptible même à distance. Est-ce sa maigreur ? La tension de son corps ? L'expression de son visage ? Je ne saurais dire. Mais plus je m'approche de son lit, plus je ressens de façon presque palpable

l'effroi qui l'étreint. Un léger tremblement fait vibrer les muscles sous la peau fine de son visage, très pâle et couverte de sueur.

Je prononce l'expression rituelle, pour que les mots me donnent l'assurance dont je redoute de manquer devant tant de détresse muette :

– Allongez-vous, s'il vous plaît, je vais vous examiner.

Le patient ne bouge pas. Il me regarde droit dans les yeux comme s'il voulait sonder le fond de ma pensée. Puis il baisse la tête et dit en bégayant, terrorisé :

– Docteur, j'ai un cancer du pancréas...

Un court silence s'installe. La bouche de cet homme se tord en un spasme amer, exprimant une souffrance si aiguë que j'en suis presque étourdie. Il est en pleine crise d'angoisse, et je suis moi-même saisie d'une sorte de panique contagieuse. Je ne sais que faire ni que dire. Finalement, d'une voix ferme, je tente de le rassurer :

– Mais non, nous allons nous occuper de vous, faire tous les examens nécessaires...

En entendant ces paroles, il consent à s'allonger pour être ausculté. Je pose une main sur son front, l'autre sur son poignet, espérant que ce contact le calme, lui signale mon empathie et lui communique ma volonté d'atténuer sa souffrance.

Cet homme jeune est si dénutri que je peux deviner ses os et ses muscles sous sa peau flétrie, déshydratée et un peu jaune – autant de signes qui corroborent malheureusement le diagnostic de cancer du pancréas, tout comme les douleurs dans le dos dont il dit souffrir, les selles claires qu'il décrit ainsi que sa perte vertigineuse de poids.

Dès ses années d'externat, tout médecin est habitué à se protéger de la souffrance des malades, faute de quoi il ne pourrait pas exercer son métier avec l'efficacité et la distance requises. J'ai appris à me « blinder » un peu plus durant mon internat, mes gardes de nuit et de week-end dans les villages de montagne de ma région. Des situations difficiles, j'en ai déjà affronté beaucoup. Mais là, soudain, je me retrouve sans défense. À vif. Ce n'est pas rationnel. Une étrange comparaison me vient à l'esprit : c'est comme l'amour, cela arrive, c'est tout.

Debout devant ce lit, dans cette salle de la polyclinique de Modène, je ne veux pas que cet homme connaisse cette souffrance qui me paraît insupportable. Inhumaine pour tout dire.

Mon nouveau patient a les lèvres qui tremblent. Il s'exprime dans un filet de voix :

– Docteur... mon père est mort d'un cancer du pancréas il y a trois ans. C'était exactement pareil que moi maintenant. J'ai tout ce qu'il avait. Je vais mourir, c'est sûr...

Il a la bouche sèche et la main tremblante. Tout son corps exhale une odeur acide qui est celle de la maladie mais surtout de la panique. Son expression et son attitude, mélange de surprise devant l'injustice et de terreur face au néant, ressemblent à celles d'un homme poignardé dans le dos.

Cette souffrance morale, vive et tranchante, plus forte que n'importe quelle douleur physique, me trouble au plus profond de moi-même. Par miracle, l'infirmière qui passe à ce moment-là me permet de faire diversion. Je lui demande d'apporter un anxiolytique puissant.

Deux jours plus tard, les résultats des examens d'imagerie réalisés sur mon « patient zéro » me donnent une idée plus précise de l'étendue de la catastrophe. Ils révèlent plusieurs « taches » au foie, aux poumons, dans les os et même sur certaines zones de la peau. Comme un peintre fou qui aurait secoué son pinceau dégoulinant sur la toile, le cancer a disséminé des métastases dans tout le corps.

À ce point d'avancement de la maladie, notre médecine n'a plus que ses yeux pour pleurer. Sauf miracle inouï, les jours de mon patient sont comptés. Cet homme jeune, qui devrait profiter pleinement de la vie, travailler sans craindre la fatigue, chérir son épouse, jouer avec ses enfants sans se soucier du lendemain, ressemble à un animal que l'on conduit à l'abattoir : passif, immobile mais, tout au fond de lui, parfaitement conscient du sort qui l'attend.

Je crois que les malades savent toujours la vérité, mais que la plupart s'appliquent à l'ignorer. Ils construisent un écran, un mur, une barrière pour se protéger. Une minorité accepte son sinistre destin sans se plaindre ni crier, avec une sorte de résignation. Une minorité plus infime encore, essentiellement constituée de femmes, s'efforce de vivre pleinement chaque instant, fût-il envahi par la douleur physique. Redoublant de joie et d'amour, ces personnes d'exception semblent plus soucieuses de la peine que leur cancer provoque chez leurs proches que de leur propre sort.

Dans tous les cas, le rôle du médecin est le même : accueillir chacun comme il est. L'accompagner, améliorer son confort, réduire sa souffrance, sans jamais porter le moindre jugement sur la façon dont il compose avec la difficile mission de vivre et celle, encore plus terrible, de mourir.

À quelle catégorie appartient mon jeune patient au corps ravagé

par le cancer du pancréas et ses métastases ? À en juger par son niveau de panique, il sait. Il se voit déjà sur son lit de mort mais cherche désespérément un répit à sa souffrance. Comme un animal blessé par une flèche, il voudrait se tourner vers celui qui pourrait la lui enlever. Pour qui n'a pas la ressource de se réfugier dans la résignation ou dans la foi, la douleur morale engendrée par la conscience que sa fin est proche est si aiguë qu'elle peut pousser vers la folie.

Dois-je lui dire la vérité ? Ou au contraire lui mentir pour lui éviter d'inutiles souffrances psychologiques ? Je ne sais pas.

Dans le couloir, j'informe rapidement Marco, mon chef de clinique, des résultats des examens.

– Il est fichu, calme la douleur au mieux, me répond-il. On ne peut pas faire plus. Je prescris quand même une gastroscopie pour vérifier...

Un tel manque d'empathie suscite mon indignation. Je rétorque, un peu trop vivement :

– Ce n'est pas la question ! Il est terrifié à l'idée d'avoir un cancer, dois-je lui dire la vérité ou...

– Il n'y a pas de règle ! Tu le sondes, tu vois s'il est capable de t'entendre, sinon tu lui vends de l'espoir... Bref, tu navigues à vue... Mais fais attention ! Nous sommes au cinquième étage, sans barreaux aux fenêtres. Trois patients se sont déjà jetés dans le vide. Un quatrième serait de trop, compris ?

Dire la vérité au malade ?

Les dossiers de mes malades serrés contre ma poitrine, comme si je pouvais protéger ainsi mes patients, j'entre une nouvelle fois dans la salle aux six lits, avec la même sensation que si je m'apprêtais à sauter en parachute. Je retarde le moment fatidique. Pour les trois premiers patients, tout est simple, facile. Il est le quatrième. Allongé, une perfusion dans le bras gauche, il semble plus calme que lors de ma dernière visite. Je m'assieds près de lui pour prendre son pouls et, sans doute, gagner un peu de temps.

– Comment vous sentez-vous aujourd'hui ?

– Je n'ai plus de force, je ne peux pas manger et, surtout, j'ai des douleurs terribles partout. Je me sens mal, très mal.

Ses yeux implorent de l'aide. Je mets la main sur son front. Il n'a pas de fièvre, mais la peau moite d'un corps qui se vide.

– Ne vous inquiétez pas, nous allons calmer la douleur rapidement et vous nourrir par perfusion le temps que vous repreniez des forces... Nous avons eu une partie de vos résultats...

La terreur balaie tout. Il m'interrompt :

– Alors ? J'ai un cancer, n'est-ce pas ? Je le sais, c'est comme mon père, je le sais...

Il sait donc, mais espère encore se tromper. Pourquoi, sinon, me poser la question, me demander confirmation ? Sa peur atteint des sommets. Son angoisse me paralyse. Je me trouve au bord du précipice. Je dois décider : mensonge ou vérité ? Au terme d'une brève mais féroce lutte intérieure, je me souviens des fenêtres sans barreaux. J'opte pour la lâcheté :

– Vous avez une infection généralisée, on le voit bien sur les radios, et c'est ce qui explique que vous soyez si faible.

Son regard hésite : doit-il me faire confiance ou croire ce qu'il ressent au plus profond de lui ? Tout comme moi, il est en proie à une lutte intérieure et observe un long silence avant de reprendre :

– Et ces douleurs, docteur ? Je n'en ai jamais eu de si fortes. Pourquoi j'ai si mal aux os ?

J'incarne à la fois son dernier espoir et la négation de tout ce qu'il pressent. Pour que mon mensonge soit utile, il faut que je l'étaye :

– C'est dû à l'infection et elle est particulièrement virulente.

– Je peux en mourir ?

J'esquive la question.

– Nous devons voir si cette infection a gagné l'estomac, ce qui expliquerait pourquoi vous n'arrivez plus à manger. Vous aurez une gastroscopie lundi.

Mon patient semble ne pas enregistrer cette dernière information et saisit mon bras, paniqué :

– Je vous en prie, docteur, ne me laissez pas seul, vous êtes ma seule raison d'espérer. Sans vous, je ne sais pas... Je n'en peux plus !

Parler représente pour lui un gros effort qu'il ne peut poursuivre très longtemps. Il se tait, à bout de souffle, épuisé. Je ne connais aucune parole susceptible de l'apaiser. Je prends sa main dans la mienne, pour essayer de lui insuffler un peu de paix.

En quittant la pièce, je croise une petite femme replète, accompagnée de deux enfants, une fillette et un garçonnet d'environ quatre et huit ans. Cette jeune maman est souriante mais visiblement inquiète. Je lui répète ce que je viens de dire à mon « patient zéro », son mari, en précisant toutefois :

– Ça risque d'être long. Un mois, peut-être deux, c'est difficile de prévoir... Le mieux est que vous passiez me voir en partant, je vous montrerai tous les examens...

Je sors. Mon cœur bat la chamade. La question se pose à nouveau : dois-je la vérité à cette femme ? Impossible devant ses deux enfants. Personne ne m'a appris à annoncer les mauvaises nouvelles aux malades et à leurs proches. Il faut donc continuer d'improviser...

Lorsque, quelque temps plus tard, j'entends frapper à la porte de mon bureau, je n'en mène pas large.

Je confie les enfants à une autre interne, propose à la jeune femme de faire quelques pas dans le couloir avant d'entrer dans une salle d'attente heureusement déserte. Cette fois, j'opte pour la vérité. C'est brutal, cruel, irréversible :

– Votre mari n'a pas d'infection... il souffre d'un cancer... un cancer très avancé, qui a envahi différents organes. Nous faisons tout ce que nous pouvons, mais les chances de le sauver sont très faibles.

Mon interlocutrice retient son souffle, interdite. Son silence me fait si peur que je continue de parler, pour meubler :

– Je sais que c'est une terrible nouvelle, mais vous devez connaître la vérité...

Elle incline la tête pour essayer une larme, toujours silencieuse.

Épouvantable moment de solitude ! Le désarroi de cette femme démunie face à la vie est si manifeste, et son attitude si digne que j'ai la gorge nouée. Les pensées tournent à vide dans mon esprit, mais une petite voix au fond de moi m'exhorte à réagir : fais quelque chose, dis quelque chose, ne reste pas plantée là, comme une statue de marbre ! Impossible : les mots ne me viennent plus.

Alors, les gestes remplacent la parole. Je la prends dans mes bras avec l'espoir de lui communiquer un peu de force et d'énergie positive :

– Vous ne l'avez pas dit à mon mari ? me demande-t-elle.

– Non, j'ai préféré parler d'infection pour ne pas amplifier son angoisse.

Elle acquiesce. Je me sens inutile. À quoi bon prétendre exercer la médecine si l'on se retrouve si impuissant face à la mort qui rôde, si l'on est incapable de trouver la bonne attitude à adopter face à ses patients quand on les sait condamnés ?

Acharnement thérapeutique

La nuit qui suit est pénible. Je ne parviens pas à trouver le sommeil. Mes pensées me mordent l'esprit. Elles sont comme des clous qui me transpercent et me tiennent éveillée. Je pense sans relâche à la gastroscopie que doit subir mon malheureux patient. À quoi bon le tourmenter ainsi ? Pourquoi l'intuber, le déplacer, le manipuler ? Je l'imagine avoir un arrêt cardiaque au cours de l'examen et suis incapable de trouver la paix.

Durant le week-end, j'essaie de joindre Marco, le chef de clinique, pour le convaincre d'annuler cet examen. Sans succès.

Le lundi matin, j'arrive à l'hôpital à 7 heures, avec le pressentiment qu'un événement tragique va se produire si je ne parviens pas à dévier le cours des choses. Je n'ai pas renoncé à épargner à mon patient cette gastroscopie inutile, douloureuse et dangereuse. Tommaso, le gastroscopiste en charge de l'examen, refuse d'entendre mes arguments et s'entête :

– Tout est prêt, le malade a déjà été prémédiqué, et les instructions viennent du chef de clinique, lui seul peut tout annuler.

Ce médecin semble agir comme un automate. Ce qui l'intéresse, ce sont les ordres, les procédures : sa journée est déjà planifiée, pas question de la modifier. Et tant pis s'il faut, pour cela, faire souffrir inutilement un homme au corps envahi de métastases, pour lequel nous savons qu'il n'y a plus rien à faire. Cette attitude me révolte... Jusqu'au moment où je pénètre dans la pièce où repose mon patient, dont les yeux brillent de reconnaissance, sinon d'espoir.

Une fois dans la salle d'examen, bien qu'à bout de forces, épuisé, déjà abruti par les sédatifs, il se tourne vers moi :

– Merci.

Il me remercie. Quelle terrible ironie ! J'enrage contre cette situation absurde. Le besoin impérieux de secourir ce pauvre homme fait rougir mes joues et résonner mon cœur.

La gastroscopie se transforme en cauchemar. Malgré la sédation, la prémédication, l'appareil ne passe pas dans la gorge. Les muscles du pharynx, par une contraction douloureuse, s'opposent à l'introduction du tuyau qui doit ensuite pénétrer dans l'œsophage. Il s'agit d'un réflexe physiologique, vital et incontrôlable, qui donne au patient non relaxé l'impression d'étouffer, de s'étrangler. Il est vrai qu'à cette époque les instruments n'avaient pas la souplesse

qu'ils ont acquise depuis.

Contracté de la tête aux pieds, mon patient vomit, crache du sang, hurle de douleur.

Soudain, je m'écrie :

– Ça suffit, on arrête ! La prémédication a été insuffisante, il est impossible de continuer comme ça, on fixera un autre rendez-vous.

Tommaso me regarde de travers, incrédule : une interne a le toupet de lui donner des ordres contredisant ceux du chef de clinique, cela ressemble à un suicide professionnel. Je ne baisse pas les yeux et le foudroie du regard : je ne céderai pas. Pour rien au monde je ne veux incarner cette médecine qui s'acharne au lieu de reconnaître son impuissance. À quoi bon, en effet, savoir si le cancer a aussi envahi l'estomac puisqu'il est incurable ? Pourquoi ajouter de la souffrance à la souffrance ?

Tommaso, lui, développe un autre point de vue :

– Mets-toi un peu à la place du patient ! Si tu ne lui prescris plus rien, il aura l'impression que tu l'abandonnes, ses proches aussi. Finalement, tout le monde pensera que tu ne fais pas ton travail. De toute façon, moi, je me contente de répondre aux demandes des collègues qui réclament les examens. Alors tes états d'âme et tout le reste, cela ne m'intéresse pas. Je te signale quand même que tu viens d'imposer une décision lourde de conséquences. Si ton chef de clinique n'est pas d'accord avec toi, tu risques de gros ennuis...

– Eh bien tant pis ! S'il tolère des choses pareilles, je m'en irai !

Voilà, c'est dit. Je n'ai aucune idée de ce qui m'attend, mais je ne veux pas reculer. C'est une question d'humanité envers mon patient, et d'estime envers moi-même.

Les heures passent. En fin de journée, je retourne voir le malade, dont l'état s'est encore dégradé. Je suppose qu'il a contracté une infection lors de la tentative d'examen car il tremble de fièvre à présent. Je peux seulement lui prescrire des médicaments pour faire baisser la température et empêcher la généralisation de l'infection. C'est peu !

Tandis que je rédige l'ordonnance, mon patient, qui semblait un peu ailleurs, me saisit le bras sans prévenir, l'air à nouveau terrifié :

– Docteur, dites-moi, j'ai un cancer n'est-ce pas ? Je vais mourir ?

L'espace d'un instant, j'hésite. J'essaie d'imaginer en accéléré sa réaction si je lui réponds simplement : « Oui, monsieur, vous avez un cancer. » Il me suffit de croiser son regard pour renoncer. La vérité ne saurait calmer sa souffrance. Je regarde les fenêtres sans barreaux et redoute une fois encore d'être à l'origine d'un acte de

détresse irréparable. Je me réfugie à nouveau dans le mensonge, et développe ma version de l'infection qui, à présent, n'est plus imaginaire et risque vraiment de le tuer. Ses poumons et son cœur déjà affaiblis par la maladie sont en effet mis à l'épreuve par l'accélération de la respiration et des battements cardiaques. À tout moment, le cœur peut lâcher... Certes, j'ai pris toutes les dispositions pour éviter une telle issue, mais la mort se comporte comme un chien enragé : quand elle a décidé de mordre, elle ne lâche plus sa proie, malgré les coups de pied qu'on lui donne pour tenter de la repousser.

Le choc

Le lendemain matin, au moment de prendre les dossiers avant la visite, je vois que celui de mon « patient zéro » n'est plus dans la pile. Cette absence fait remonter dans la seconde mon niveau d'angoisse. Dans la salle, une palissade de blouses blanches barre l'accès à son lit. Infirmiers, médecin de garde, cardiologue, réanimateur essaient de faire repartir le cœur : ventilation forcée, massage cardiaque, injections d'adrénaline... l'homme ne réagit pas. Puis, dans ce qu'on appelle le chant du cygne, ses yeux s'ouvrent soudain. Il tourne la tête vers moi qui me suis approchée de son lit. Comme s'il avait deviné ma présence.

Ses yeux semblent avoir colonisé tout son visage. Des yeux immenses, grands ouverts, qui me fixent avec une énergie et une intensité inouïes... Des yeux qui mieux que tous les mots traduisent son mépris et m'accusent : « Tu m'as trahi ! »

J'ai l'impression de recevoir un coup de hache en plein visage. Mon cerveau explose. Je perds le contrôle de moi-même. Comme dans un réflexe de survie, je fuis cette salle. Je lance au passage mes dossiers sur le bureau des infirmiers. Je cours jusqu'à ma voiture. Je mets le contact et je roule au hasard. Je ne sais ni où je vais ni pourquoi j'agis ainsi. Pour la première fois de ma vie, je me sens perdue, en proie à une émotion qui me submerge et à des impulsions qui me dépassent. J'ai le sentiment d'être accablée par le regard de l'agonisant. Cet homme qui, j'en suis sûre, dans ses tout derniers instants, n'a pensé ni à sa femme, ni à ses enfants, ni à ses proches, ni même à sa propre vie... Non ! Il a mis toute l'énergie qui lui restait à me mépriser et à me reprocher de l'avoir trahi.

Je ne peux supporter l'intensité de ce regard, qui me poursuit et que je veux fuir. Car ce regard est le symbole de ma faillite, de celle de la médecine, de ma brûlante incapacité non seulement à guérir mais aussi à soulager. Seule dans ma voiture lancée à pleine vitesse, je hurle pour tenter d'évacuer le désespoir, je chante à tue-tête pour essayer de bloquer les larmes qui coulent à flots et m'empêchent de voir la route.

Je ne sais pas comment je suis arrivée à Riva del Garda, une ville située au bord du lac de Garde où j'allais lorsque j'étais enfant. J'ai garé la voiture près du Parco Grotta Cascade Varone, un parc naturel situé à quelques kilomètres de la ville, où se trouve une grotte qui excitait mon imagination de petite fille. Je me suis enfoncée dans la

pénombre jusqu'à la chute d'eau qui se jette dans les entrailles de la terre. J'ai emprunté le sentier suspendu qui la contourne et me suis cachée à l'abri du rideau assourdissant. Je suis restée là toute la nuit, incapable de bouger. Le vacarme de l'eau ne parvenait pas à couvrir celui de mon âme dévastée. Je n'existais plus. Ma vie n'avait plus de sens et moi plus de raison d'être. Je n'avais pas été à la hauteur de ma mission de médecin. Il fallait choisir si j'allais dédier ma vie à combattre le cancer ou y renoncer. Perdue, j'ai prié pour trouver au fond de moi ma voie et ma vérité.

2

Au temps des pharaons, déjà...

Contrairement à une croyance très répandue, le cancer n'est pas une maladie apparue récemment, sorte d'effet secondaire de la modernité dans tous ses états : pollution, mode de vie sédentaire, changements des comportements alimentaires... L'histoire de ce mal qui ronge le corps et l'esprit des hommes est presque aussi ancienne que celle des civilisations humaines. Si, jusqu'alors, personne n'a pu démontrer l'existence d'une telle affection chez l'homme préhistorique, la présence d'un cancer du sein métastatique est attestée sur une momie égyptienne âgée d'environ 4 200 ans. Des chercheurs ont ainsi découvert des traces de tumeurs osseuses, tandis qu'un manuscrit décrit assez précisément les symptômes de cette affection.

Mais c'est Hippocrate (460-370 av. J.-C.) qui baptise cette affection mystérieuse « cancer » (*carcinos* en grec) en référence à la forme des tumeurs qu'il observe et qui ressemblent à des crabes. Et c'est son confrère Galien (131-201 ap. J.-C.), né en Asie Mineure et établi à Rome, qui, quelques siècles plus tard, utilise le terme « *oncos* » pour décrire les gonflements et tuméfactions qu'il ne parvient pas à soigner. Cette innovation sémantique est arrivée jusqu'à nous puisqu'on lui doit la dénomination moderne de la cancérologie : l'oncologie. Galien estime en son siècle que ces manifestations sont dues à un excès de bile noire dans l'organisme et préconise l'administration de purges pour dissoudre la bile solidifiée qui constitue selon lui la tumeur.

De Rome à Constantinople, la théorie médicale des « humeurs » prospère. Le cancer est décrété incurable, sauf s'il est détecté à un stade précoce. Mes confrères des premiers siècles de notre ère en savaient donc déjà beaucoup, surtout avec le peu de moyens dont ils

disposaient !

Ce diagnostic sur l'excès de bile noire perdure jusqu'à la Renaissance. Les tumeurs sont alors traitées le plus souvent par l'application de divers onguents et pommades qui contiennent de l'arsenic.

Pendant ce temps, au tournant de l'an mil, à Bagdad, un médecin perse nommé Avicenne (980-1037) s'intéresse lui aussi à ces excroissances sécrétées par le corps humain. Il constate qu'elles grossissent à un rythme lent mais de façon inéluctable, jusqu'à détruire les organes où elles ont élu domicile. Un peu plus tard, à Cordoue, alors sous domination arabe, des médecins s'intéressent de près au cancer. Albucasis (1013-1106) préconise d'exciser le cancer et de cautériser les tissus avoisinant les tumeurs sauf quand celles-ci sont à un stade trop avancé, auquel cas il recommande de ne rien faire. Avenzoar (1070-1162) décrit quant à lui le cancer de l'oesophage et celui de l'estomac.

Mais, en Occident, il faut attendre le ^{xvii}e siècle pour tordre le cou à la théorie des humeurs, moquée par Molière dans *Le Malade imaginaire*. Certes, quelques praticiens font preuve d'une intuition remarquable, tel Henri de Mondeville (1260-1320), chirurgien des rois de France Philippe le Bel et Louis le Hutin, et qui, en plein Moyen Âge, écrit : « Aucun cancer ne guérit, à moins d'être radicalement extirpé tout entier. En effet, si peu qu'il en reste, la malignité augmente dans la racine¹. »

Les avancées les plus remarquables sont dues à deux Italiens. Gaspare Aselli (1581-1626), anatomiste et chirurgien à Milan, découvre les vaisseaux lymphatiques en pratiquant des vivisections sur des chiens. Il accomplit donc un grand pas mais ignore encore le rôle prépondérant de ce qu'il vient de mettre au jour dans la dissémination de la maladie. À la même époque, son confrère Marco Aurelio Severino (1580-1656), installé entre Salerne et Naples, établit une description de différents cancers du sein et est le premier à faire des croquis pour illustrer son propos.

À peine sortie de l'obscurantiste théorie des humeurs pour expliquer la survie d'un cancer, la médecine replonge à la fin du ^{xvi}e siècle dans un nouveau trou noir. C'est un praticien allemand qui est cette fois responsable de ces errements. Daniel Sennert (1572-1637) assure que cette maladie aux contours encore indéfinis est contagieuse. Il provoque une vague de panique et n'est pas pour rien dans le développement d'attitudes telles que la honte ou la stigmatisation à propos de cette affection. À Varsovie ou à Reims, on n'hésite pas à isoler les patients qui présentent des tumeurs, comme on le fait pour les lépreux.

Le cancer de la reine

Ce n'est pas le cas pour Anne d'Autriche, la mère de Louis XIV, atteinte d'un cancer du sein en 1664 à l'âge de soixante-trois ans, après avoir assuré la régence du royaume de France et de Navarre. La maladie de la reine offre de précieuses indications sur l'état de la science sur le sujet durant la seconde moitié du ^{xvii}e siècle. D'autant que le médecin de la famille royale, Claude Gendron, a consigné quelques années après le décès de la reine le récit de sa maladie et des soins qu'elle a reçus dans un livre intitulé *Recherche sur la nature et la guérison des cancers* paru en 1700. Il y raconte comment son oncle, Abbott Gendron, qui occupa cette charge avant lui, a exercé son art : « Quand la reine mère Anne d'Autriche a développé une grosseur sur le sein gauche, mon oncle, feu Abbott Gendron, fut convoqué au palais royal. Il examina la patiente, et informa le roi que cette boule était un cancer adhérent, incurable, qui plus est au bord de l'ulcération. Les autres médecins étaient en désaccord avec mon oncle jusqu'à ce que ses prédictions se réalisent quelques jours plus tard. Le souverain décida donc de lui confier cette patiente royale. En conséquence, mon oncle fournit au roi et à tous ses confrères un mémorandum sur la stratégie qu'il envisageait de mettre en œuvre pour réduire ce cancer, dont il témoigna du caractère incurable en citant tous les cas auxquels il avait précédemment fait face. [...] Mais comme le souverain et son entourage, poursuit Claude Gendron, ne pouvaient admettre l'idée que des maladies incurables s'abattent aussi sur des têtes couronnées, ils intriguèrent pour attirer des faiseurs de miracles. »

L'un d'entre eux promit une guérison rapide avec un tel aplomb que le roi déchargea Abbott Gendron de sa tâche auprès de la reine mère. Celui-ci, piqué au vif, fit remettre au souverain un mémo dans lequel il décrivait par avance tous les maux auxquels l'illustre patiente s'exposait à cause de ce traitement d'opérette.

En effet, à force de saignées (jusqu'à cinq par jour), d'applications de ciguë sur la tumeur dans le but de la réduire par empoisonnement, d'administrations de pommades à base d'arsenic, sans compter l'évolution de la maladie en tant que telle, les souffrances de la reine redoublaient. La tumeur s'étend et s'infecte. Le corps médical redoute la gangrène. Faut-il opérer ? On choisit finalement de brûler la plaie, ce qui ne contribue nullement à sauver la malade, qui meurt en janvier 1666 dans d'atroces douleurs.

Après le décès d'Anne d'Autriche, Claude Gendron reprend le flambeau de son oncle, dont il convient de saluer la clairvoyance, pour avoir établi le caractère incurable du mal dont souffrait la reine, et le courage, pour avoir osé l'annoncer au Roi-Soleil. Comment Abbott Gendron a-t-il été capable de caractériser la nature maligne de la tumeur ? Son neveu ne le dit pas. Ce qu'il révèle, en revanche, ce sont les résultats de huit années de dissections qu'il entreprend avant de rédiger son traité de médecine.

Il conclut de ses observations que le cancer survient quand un organe ou tissu perd sa structure originelle pour se transformer en une masse dure et proliférante. Il décrit ce processus comme irréversible et considère l'administration de médicaments dans le but de l'arrêter ou de le ralentir comme « de vaines tentatives opérées par des praticiens ignorants ou malhonnêtes² ».

Il constate que le cancer est localisé à l'origine, donc opérable. Puis il fait l'hypothèse que celui-ci se répand jusqu'à devenir incurable. Ses intuitions étaient donc extrêmement justes compte tenu du peu de connaissances scientifiques dont il disposait.

Cette époque est celle des extrêmes. D'un côté, un médecin royal décrit le cancer comme la modification d'un tissu qui prolifère et qui peut être guéri s'il est traité à un stade précoce. De l'autre, la légende de la maladie contagieuse, si elle n'atteint pas la cour de France, se montre particulièrement tenace. Elle traverse l'océan Atlantique et se répand aux États-Unis, où de célèbres médecins, reconnus pour leur excellence clinique, se laissent conquérir. Il en est ainsi de Roswell Park (1852-1914). Ce brillant personnage, diplômé de Harvard et de Yale, est passé à la postérité pour avoir soigné le président McKinley, victime d'une tentative d'assassinat par balles. Aujourd'hui, un centre de traitement du cancer installé à Buffalo, dans l'État de New York, où il exerçait, porte encore son nom³. Pourtant, à l'aube du ^{xx}e siècle, Roswell Park affirme encore : « Le cancer doit être traité comme une maladie infectieuse, surtout quand il est ulcéré. La crémation est préférable à l'inhumation. Les pansements et les linges souillés, les sécrétions seront détruits par le feu. Les appartements seront désinfectés à fond, au cours de la maladie et après le décès⁴. »

Le ^{xviii}e siècle est néanmoins le théâtre de quelques avancées, notamment en France. Chirurgien des Lumières, Henri-François Le Dran est à la tête de la toute récente Académie de chirurgie quand il formalise, en 1757, le processus de propagation des cancers, à partir de la tumeur primitive, par voie lymphatique et sanguine. Faute de pouvoir évoquer les cellules comme véhicules, il parle de « levain cancéreux ». « Une seule goutte est capable d'altérer toute la

lymphe. La glande engorgée sous l'aisselle deviendra un cancer comme l'était la mamelle », écrit-il à propos du cancer du sein, avant d'ajouter : « Ayant repassé par le torrent des fluides, la portion viciée peut altérer avec le temps d'autres parties plus essentielles de la vie⁵. » Avec des moyens d'observation scientifique des plus rudimentaires, ce chirurgien décrit de façon précise et avisée comment des éléments cancéreux peuvent se détacher de la tumeur initiale pour aller se fixer sur un autre organe. Il comprend intuitivement le mécanisme de formation des métastases.

Un peu plus tard, en 1761, c'est un médecin britannique, le docteur John Hill, qui met en évidence pour la première fois l'importance des facteurs environnementaux dans la survenue d'un cancer. Dans un article intitulé « Cautions Against the Immoderate Use of Snuff », il lie l'apparition de polypes dans les narines de six patients à leur habitude de priser du tabac⁶.

Quatre ans plus tard, son confrère londonien Percivall Pott, demeuré célèbre pour ses travaux sur la tuberculose des vertèbres ou « maladie de Pott », remarque que les cancers du scrotum affectent particulièrement les ramoneurs. Il en attribue la responsabilité aux résidus de charbon non brûlé que l'on retrouve dans la suie et qui peuvent engendrer un dérèglement cellulaire en cas de contact cutané prolongé⁷.

Ces deux études, bien que discutées à l'époque, ouvrent la voie à une nouvelle appréhension du cancer, dans laquelle apparaît une dimension de santé publique : en fonction de ses propres comportements, ainsi que des agents auxquels il est exposé, le même individu court un risque plus ou moins grand de développer un cancer.

Bichat, Laennec, Curie et autres pionniers...

Au début du XIX^e siècle, deux Français font progresser la connaissance grâce à l'anatomo-pathologie. Xavier Bichat, né en 1771, professeur à l'Hôtel-Dieu de Paris, s'intéresse aux tissus. Il découvre les métastases, en démontrant que les différentes tumeurs cancéreuses qui prolifèrent dans un organisme ne forment qu'une seule et unique maladie disséminée dans plusieurs organes. Atteint de la fièvre typhoïde, il décède à l'âge de trente ans, en 1802. À sa mort, le jeune René-Théophile Laennec, de dix ans son cadet, est encore étudiant en médecine. Cela n'empêche pas cet esprit délié d'étudier une affection de la peau qu'il nomme mélanome, au sujet de laquelle il fait une conférence en 1804, suivie d'une publication l'année suivante. Lui aussi met en évidence l'existence de métastases ; en l'espèce, des éléments qui, des tumeurs qui se sont formées sur la peau, migrent vers les poumons.

Il faut ensuite attendre quelques décennies pour qu'un médecin pathologiste allemand, Rudolf Virchow, communément considéré comme le fondateur d'une nouvelle discipline, la pathologie cellulaire, mette en avant, en 1858, sa théorie selon laquelle le cancer résulte d'une multiplication anarchique des cellules qui ont échappé à tout contrôle. La cellule est définie comme l'unité vivante de base dont sont composés les êtres vivants.

À la fin du XIX^e siècle, les découvertes s'accélèrent. En 1895, Wilhelm Röntgen, un physicien allemand qui a enseigné quelques années à Strasbourg, apprivoise les rayons X. Ses travaux sont distingués par le premier prix Nobel de physique, décerné en 1901. Ils ouvrent la voie au diagnostic du cancer par imagerie médicale et, par là même, au dépistage de la maladie.

En 1898, Pierre et Marie Curie découvrent le radium. Ils reçoivent le troisième prix Nobel de médecine en 1903 et deviennent ainsi les précurseurs de la radiothérapie. Peu de temps après leur publication, des médecins commencent à utiliser des aiguilles ou des pansements au radium pour soigner des tumeurs et d'autres affections cutanées. Ils obtiennent des résultats encourageants sur les cancers de la peau. Mais les progrès dépendent de l'amélioration de l'appareillage.

En 1913, un médecin d'origine suisse installé en Italie, Gustave Roussy, décroche un poste de chef de service dans un modeste établissement de la banlieue parisienne, l'hôpital Paul-Brousse à

Villejuif. Là, il commence à bâtir une institution d'un genre totalement nouveau : un centre exclusivement dédié à la lutte contre le cancer. Sa petite structure, qui, au départ, n'attire l'attention de personne, est transformée en 1926 en « Institut de recherche sur le traitement du cancer ». Gustave Roussy y expérimente une machine de deux tonnes fabriquée aux États-Unis et financée grâce à une subvention de l'État, certainement la première destinée à lutter contre ce qui deviendra, quelques années plus tard, la « maladie du siècle », et qui fera l'objet de plusieurs plans nationaux. Pour l'heure, l'appareil émet des radiations ultra-pénétrantes et ouvre le chemin de la radiothérapie comme de la curiethérapie.

À la fin des années 20, peu de temps avant la Grande Dépression, c'est aux États-Unis qu'un médecin grec immigré à New York, Georgios Papanicolaou, développe une approche qui va sauver des millions de vies humaines. Lors d'un congrès à l'université Cornell, il fait une présentation de ses travaux, au terme desquels le cancer du col de l'utérus peut être détecté par un simple frottis vaginal. Ses confrères haussent les épaules, et soulignent, pour mettre en doute la validité de sa découverte, le faible nombre de cas sur lesquels Papanicolaou s'appuie. Ce n'est que quinze ans plus tard, en 1943, que le « test Pap » connaît un succès foudroyant.

Le diagnostic précoce vient d'accomplir un pas de géant.

-
1. Le cancer à travers les siècles, chronologie établie par la Ligue nationale contre le cancer. https://www.ligue-cancer.net/article/105_le-cancer-a-travers-les-siecles
 2. Piero Mustacchi et Michael B. Shimkin, « Gendron's enquiries into the nature, knowledge and cure of cancers », *Cancer*, juillet-août 1956, 9 : 645-647.
 3. Le Roswell Park Cancer Institute a été fondé en 1898 et fut la première institution exclusivement dédiée à la recherche contre le cancer.
 4. Jacques Rouëssé, « Les "causes" du cancer du sein » in *Une histoire du cancer en Occident*, Paris, Springer Verlag France, 2011, p. 63 (préface de Maurice Tubiana).
 5. Bernard Hoëni « Henri-François Le Dran et la propagation des cancers », *Oncologie*, octobre 2014.
 6. Donald Eugene Redmond Jr, « Tobacco and cancer : the first clinical report, 1761 », *The New England Journal of Medicine*, 1^{er} janvier 1970, 282 : 18-23.
 7. John R. Brown et John L. Thornton, « Percivall Pott (1714-1788) and chimney sweepers' cancer of scrotum », *British Journal of Industrial Medicine*, janvier 1957, 14 : 68-70.

3

La maison dans le village

Castelnuovo di Sotto, bourgade de quelques milliers d'habitants située entre Parme et Modène, en Émilie-Romagne, dans la plaine du Pô. C'est là que j'ai grandi, dans cette Italie industrielle et agricole : les lignes de peupliers strient le paysage de murs végétaux, le fleuve domine le pays et les hommes, et la brume donne une douceur veloutée à cette terre mille fois labourée, mille fois malaxée par les paysans patients. Nous sommes loin de l'Italie ensoleillée des clichés et des films : ici, c'est la contrée de la persévérance, de l'eau, de la pluie. On y apprend à vivre avec le temps, en voyant passer les barges lentes sur le Pô. Il y a quelque chose de poétique, de mystérieux : le matin, la terre exhale une haleine de labour ; le soir, le brouillard se coule sur les rives du fleuve et mange les ajoncs et les cabanes. Le ^{xx}e siècle a fait irruption dans ces horizons flous et a semé des cheminées d'usine dans les plaines. Les friches industrielles, aujourd'hui, succèdent aux friches agricoles : c'est comme un pays qui attend l'enchanteur, dans des volutes de nuages bas. Parme, au loin, retient le souvenir de Stendhal...

Il n'y a pas de médecin dans ma famille. Mais, dans l'entourage amical de mes parents, un médecin « à l'ancienne », le « Dottor Ferroni », me fascine par sa capacité à soigner. « Scapolo » (non marié), il se consacre à ses patients. Ma vocation s'explique peut-être par son influence et par l'envie très forte, voire le rêve – que je caresse depuis l'enfance –, d'effacer la souffrance.

Mon père, Gaetano, démarre dans la vie comme employé de banque. Travailleur, il deviendra directeur de l'établissement local. Ma mère, Luisa, une scientifique, cesse d'enseigner au lycée pour s'occuper de ses deux filles. Luisa et Gaetano sont tous les deux nés

à Castelnuovo di Sotto, et leurs parents aussi. J'ignore le détail de leur rencontre, que personne ne m'a racontée. Ce que je sais, c'est qu'ils se connaissaient depuis toujours. Ils étaient, comme plusieurs habitants de mon village, cousins de cousins. Ma mère, très timide, est une femme passionnée et intuitive, un peu possessive aussi.

James, mon grand-père maternel, un homme très autoritaire, a un itinéraire particulier. Il est issu d'une famille noble de la région, tombée en disgrâce pour des raisons économiques. Propriétaire terrien, son propre père, mon arrière-grand-père, a tout perdu. Mon grand-père, très brillant, a remonté l'échelle sociale en devenant banquier. Pendant un temps, il dirige ainsi l'établissement concurrent de celui tenu par son gendre, mon père. Les deux succursales se font face sur la place du village. Une drôle de rivalité !

Je n'ai pas connu mon grand-père paternel, Augusto, disparu très tôt à cause d'un anévrisme de l'aorte. Son médecin, très clairvoyant, avait fait le bon diagnostic sans les examens d'imagerie dont nous disposons maintenant, et avait conseillé à mon grand-père de prendre une assurance vie. Ce qu'il n'a pas fait. Sa femme, « nonna » Norina, a donc élevé seule ses trois garçons tout en tenant un magasin de vêtements situé sous le porche, où tout le monde vient s'approvisionner. C'était une femme très courageuse, très respectée à Castelnuovo.

Je nais dans le centre du bourg. Je grandis dans une maison qui abrite aussi la banque que dirige mon père, située au centre du village devant la place principale, à côté de l'église, entourée d'un petit parc qui jouxte les jardins de la mairie. Comme je suis d'une nature rêveuse, je me raconte des histoires, penchée au rebord de ma fenêtre. J'imagine, en regardant mon environnement immédiat, que je suis née dans un château. Toute cette verdure, les allées, les arbres et les fleurs, et même une minuscule colline (la *montagnola*), c'est l'écrin de mon domaine... Je me sens privilégiée.

« Restez loin de la politique »

Chez moi, pas question d'inviter des amis ou de faire la fête. L'éducation que nous recevons, ma sœur et moi, est très stricte. Je me souviens de ce jour d'été, à la fin de l'année scolaire, où me vient l'idée de célébrer l'événement à la maison avec quelques amis. Je suis âgée de douze ans environ. Nous écoutons des disques des Beatles à plein volume, fenêtres ouvertes. Des garçons ont apporté une bouteille dont le bouchon a sauté, traversé le balcon pour atterrir sur la place, sous les yeux de mon père, de ses clients et des passants. Mon père est furieux contre moi, il refuse de m'adresser la parole pendant trois jours. Je suis si désespérée que je songe à me suicider. Quand j'y repense aujourd'hui, je souris de ce chagrin excessif mais il donne une idée du respect que nous inspiraient nos parents et de la sévérité qu'ils n'hésitaient pas à manifester. Je ne m'imaginais pas agir de la sorte avec aucun de mes deux fils !

L'époque, il est vrai, était différente. La jeunesse de mon père a été marquée par la montée du fascisme et par la guerre. Officier d'artillerie dans l'armée italienne, Gaetano nous racontait, à ma sœur et à moi, ses combats en Grèce et en Albanie. Il détaillait quelques épisodes rocambolesques, comme cette fois où ils avaient dû se cacher dans des tombeaux pour échapper à l'ennemi...

Puis il a été déporté en Allemagne à la fin de la guerre. Il gardait, indélébile, le souvenir des exécutions sommaires, quand ils avaient été, avec ses camarades officiers, obligés de se mettre en rang et que le premier de chaque file avait été assassiné sans autre forme de procès. Heureusement, il s'était échappé du train pendant un transfert jusqu'à l'Italie et avait réussi à rentrer au village. C'était une période terrible, qu'il nous racontait en insistant sur un fait qui me terrifiait : il n'y avait nulle part où aller, aucun allié vers lequel se tourner ; on risquait d'être tué des deux côtés, par les Alliés comme par les nazis.

Pendant toute notre jeunesse, notre père nous a répété, à ma sœur et à moi-même, cette recommandation : « Restez loin de la politique. » Il avait été très choqué par le fascisme, lui qui avait, ainsi que tous les hommes de sa génération, dû mettre sa vie en péril pour suivre un fou. Comme tous les jeunes, comme ma mère aussi je pense, il avait été séduit au début du fascisme par l'euphorie, par la gaieté, par l'esprit de camaraderie, par les chansons... De nos jours, tout le monde feint d'oublier que, avant de le conduire à sa perte, Mussolini a restauré la fierté du peuple

italien. Cette injection d'optimisme, d'énergie, de confiance, de croissance, a hypnotisé toute une génération. De toute façon, les adolescents d'alors n'avaient pas le choix. Ils devaient intégrer les rangs des jeunesses fascistes. Comme les autres, mes parents ne manifestaient initialement pas d'hostilité à cette obligation. Ils sont tombés d'autant plus haut quand ils ont découvert les horreurs, les tortures, la folie.

Une enfance heureuse

Comme dans la plupart des familles italiennes, l'éducation chrétienne est de rigueur dans la maison de Luisa et Gaetano. Je suis d'ailleurs une enfant très croyante. Signe du destin, j'ai été baptisée deux fois. Sans doute est-ce une assurance supplémentaire... À ma naissance, au mois de janvier, les rues sont couvertes de plus d'un mètre de neige ! Pas question de se rendre à l'église. Mes parents tenant absolument à ce que le baptême se déroule au plus vite, c'est mon oncle prêtre qui vient à la maison pour me donner ce premier sacrement. Puis la neige fond, le printemps arrive, et ma mère redoute que la procédure d'urgence pour laquelle elle a opté ne soit pas valable. Je suis donc baptisée une seconde fois, à l'église et dans les formes.

Depuis toujours j'ai un rapport privilégié avec le « spirituel ». Pendant mon enfance, je prie beaucoup, je me rends à la messe tous les dimanches, avec mes parents. Cela fait partie de ma vie, tout simplement. Dieu est en moi, je me confie à lui, il me conseille, il m'aide, il est mon ami. Je le retrouve en m'isolant, en faisant le vide et le silence autour de moi, en me plongeant dans les profondeurs de moi-même. Il est là et il me montre la voie.

J'ai la chance d'avoir une sœur, Mariarita, qui est la femme la plus merveilleuse que je connaisse, pour son intelligence, sa générosité, son efficacité, son humanité, et son sourire. Trois ans et demi nous séparent, mais nous nous sentons jumelles tant, à partir de l'adolescence, nous sommes devenues de vraies amies, avec une complicité totale.

Comme médecin, j'ai vu beaucoup de frères et sœurs se disputer, se faire la guerre. Ce sont toujours des drames, très souvent avec des conséquences psychologiques et même physiques sur le bien-être personnel de chacun. Les liens de famille sont des liens que j'appelle « viscéraux », c'est-à-dire profondément liés à nos racines, à notre passé et à notre inconscient. Mon maître en médecine clinique avait synthétisé en une phrase ce que représente la chance d'avoir des frères et sœurs, lui qui était fils unique : « Un fils unique est seul à porter le cercueil des parents. » Mais cette chance, il faut la comprendre et la cultiver, pour qu'elle devienne une vraie force dans la vie.

Ma sœur a choisi des études classiques, ce qui l'a amenée à devenir professeur de grec ancien à l'université de Bologne. De mon

côté, j'ai aimé passionnément le grec et le latin pendant mes études au lycée et, au moment de choisir médecine, j'ai été confortée par le fait que je garderais un contact avec cette culture par ma sœur. Sans elle, sans son amour, son soutien, ses encouragements, son aide, je ne serais pas ce que je suis, je n'aurais jamais réalisé ce que j'ai réalisé, ma vie serait tout autre. C'est dire la chance que j'ai eue et combien je me dois d'utiliser cette chance le plus possible pour le bien des autres.

Depuis toujours, j'ai le sentiment que Dieu m'aime et qu'il me répond si je lui demande de l'aide. Ainsi, vers mes onze ans, j'ai beaucoup prié quand ma mère fut victime d'un accident de voiture qui la plongea dans le coma pendant plusieurs semaines. Je m'enfermais dans ma chambre et priais Dieu de me la laisser. Je sentais en moi que c'était possible, comme une lumière d'espoir. Quand ma mère s'est réveillée, j'ai eu le sentiment que le ciel avait exaucé mon vœu. Quelque temps plus tard, mon très cher grand-père maternel a été hospitalisé d'urgence, en état de choc. J'avais alors treize ans. Je me suis réfugiée dans ma chambre pour demander à mon Dieu qu'il me le laisse, mais j'ai senti en moi que ce n'était pas possible. Peu après, on m'a annoncé son décès.

Même si, maintenant, je ne vais plus à la messe tous les dimanches, cet aspect de mon caractère – que je ne sais pas vraiment comment définir : non-matériel ? spirituel ? – est resté intact. Si j'entre dans une église, en l'espace de quelques secondes je suis plongée à l'intérieur de moi-même et demande de l'aide pour moi, pour mes proches, pour tous ceux qui souffrent. À qui ? À Dieu, à l'esprit, à quelque chose qui est plus grand que moi et en même temps en moi. L'église au sens matériel, des murs et un clocher, n'est pas indispensable pour que cette rencontre ait lieu. J'ai, à l'intérieur de moi, une petite « église » où je peux me recueillir à tout moment.

La révolte contre la mort

Les vocations ne manquent pas autour de moi durant mes jeunes années. Le frère cadet de mon père, « zio » Cesare, est entré dans les ordres chez les camilliens, une congrégation de religieux qui dédient leur vie aux malades. Capturé lui aussi par les Allemands, il a été déporté dans un camp de concentration qui a été bombardé. Seul survivant, il a fait le vœu de consacrer sa vie à soigner autrui. Quand ma grand-mère paternelle m'a raconté cette histoire, j'ai pensé que mon oncle aussi devait avoir ce dialogue avec « son Dieu intérieur ».

Ma grand-mère maternelle, « nonna » Jone, était très religieuse aussi. Je garde d'elle un souvenir magnifique. Elle est morte à quatre-vingt-quatorze ans dans une sérénité totale. Elle était presque impatiente de partir et répétait avec un sourire très doux : « Je ne sais pas ce qu'Il attend, le bon Dieu, pour venir me prendre. » Pour ceux qui ont la foi chevillée au corps, la religion apporte, il faut le reconnaître, un apaisement extraordinaire dans les derniers moments. J'ai pu le constater à plusieurs reprises auprès de mes patients qui se savaient condamnés.

J'ai toujours ressenti une profonde rébellion contre la mort, et éprouvé une sensibilité aiguë pour la détresse des autres. Un des plus grands chagrins dont je me souviens encore, je l'ai éprouvé alors que je devais avoir trois ou quatre ans. Je regardais, à la télévision, une foule d'hommes, de femmes et d'enfants qui fuyaient en masse je ne sais plus quelle guerre ou désastre. L'image s'arrêta sur un enfant de deux ou trois ans qui avait perdu ses parents dans la foule et qui pleurait, désespéré. Au moment où j'ai vu cette scène, j'ai ressenti avec une acuité douloureuse l'abandon, l'incompréhension, le manque, la souffrance qu'un petit enfant peut éprouver dans de telles circonstances. Je me suis précipitée dans ma chambre et, allongée sur mon lit, j'ai pleuré, inconsolable, pendant plusieurs heures.

Quelques années plus tard, un curé qui habitait à côté de chez moi a eu un très grave accident. Je le connaissais à peine, mais l'idée qu'il soit à l'hôpital avec des fractures partout, entre la vie et la mort, me désespérait. Alors j'ai prié pour lui tous les jours, pendant des heures. Quand on m'a dit qu'il était hors de danger, j'ai ressenti un très grand soulagement. Le fait de prier était un besoin de mon âme qui voulait soulager la souffrance et combattre la mort.

Puis mon grand-père est tombé malade, et j'ai dû accepter l'idée de son décès. Mon esprit d'enfant s'en est trouvé meurtri. Je me souviens de ce deuil avec une grande netteté : le cercueil, les pieds du mort tournés vers l'entrée, la pâleur du visage de mon grand-père. C'était la première fois que je voyais un cadavre. Cela m'a beaucoup impressionnée. J'ai néanmoins voulu lui donner un baiser sur le front avant que le cercueil soit refermé. D'ailleurs, je n'ai pas accepté facilement cette réalité. Alors, après sa mort, je retournais dans sa maison pour lui parler. Je m'y isolais, dans mon « église intérieure », et j'avais le sentiment de le rencontrer. Je réalise aujourd'hui tout le temps qu'il m'a fallu pour accepter vraiment sa disparition.

Cette révolte enfantine contre la mort a certainement joué un rôle précurseur dans ma vocation de médecin, même si j'en étais alors totalement inconsciente. Enfant, vers mes cinq, six ans, je jouais déjà « au médecin ». Avec mes petits copains et copines, je leur demandais où ils avaient mal, j'observais, cherchais la raison, et les guérissais. La nuit, je rêvais de voler au secours de ceux qui risquaient de mourir pour les sauver. Dans mes rêves, je volais vraiment et arrivais à les attraper avant qu'ils tombent dans un précipice ou se tuent dans un accident de voiture. Tout est plus facile quand on est enfant, et encore plus quand on est un enfant rêveur.

Sénèque, Lucrèce et les classiques

En dehors de ces périodes de deuil et de drames, la vie quotidienne était très paisible à Castelnuovo di Sotto. Les distractions étaient rares, les boîtes de nuit inexistantes. Le week-end, j'allais au cinéma de la paroisse. C'était la sortie hebdomadaire, après une semaine studieuse. Cette routine ne me pesait nullement, d'autant que j'ai toujours aimé l'école, qui a été pour moi le premier Graal à conquérir. Après tout, l'école n'est-elle pas le lieu où on raconte des histoires ?

Tout commence pendant ma cinquième année. Comme je suis née en janvier, mes parents décident de me scolariser avec une année d'avance. À la fin de l'été, mon père et ma mère m'expliquent avec une certaine gourmandise dans la voix qu'il va m'arriver bientôt quelque chose d'extraordinaire : je vais aller à l'école. En Italie, à cette époque, l'école maternelle n'existe pas. C'est donc un grand bouleversement dans mon existence de jeux et de rêves. Le jour de la rentrée, juchée sur les épaules paternelles, j'attends d'entendre mon nom dans la cour de l'école, où le maître fait l'appel. Mais mon patronyme n'est jamais prononcé. L'école refuse de m'accueillir parce que je suis trop jeune. Je dois donc rentrer chez moi. C'est une frustration terrible.

Mes parents ne veulent pas accepter cette décision arbitraire et trouvent une solution de rechange. Ils demandent à une cousine qui enseigne dans un établissement situé à la campagne, non loin de chez nous, de bien vouloir me prendre dans sa classe. Cela me convient très bien : j'aime tout de suite apprendre. À la fin de l'année scolaire, j'ai atteint l'âge légal requis pour pouvoir rejoindre l'école de Castelnuovo di Sotto. Mais ce n'est pas si simple : pour passer dans la classe supérieure, je dois réussir un examen ! J'ai six ans. Je comprends alors l'importance du travail, la valeur de la transmission des savoirs, ainsi que la nécessité d'être toujours à la hauteur. En même temps, je me sens fière et privilégiée d'avoir pu commencer l'école avant mes camarades, et résolue à tout faire pour garder cette avance. Je n'en suis certes pas consciente à l'époque, mais je crois que mon goût pour l'effort et pour la compétition date de cette période de ma petite enfance.

L'école me fait aussi comprendre que tous les enfants n'ont pas la même chance que moi. Certes, avec tous mes rêves, j'ai besoin de peu, mais je ne manque de rien. Je me souviens de la joie profonde que j'éprouvais quand je pouvais, en arrivant en classe, poser le

« paquet » sur le banc à côté de ma copine, dont la famille avait moins de moyens que la mienne. Le « paquet » contenait une surprise : un jouet, ou un cadeau comme un foulard ou un parfum que j'avais déniché au fond d'un tiroir dans la chambre de mes parents, et que je posais devant elle le cœur battant et la joie dans l'âme, car je savais qu'il allait la rendre heureuse.

Quelques années plus tard, dès l'âge de quatorze ans, je prends le bus tous les matins et tous les soirs pour fréquenter le lycée de la ville voisine. Je suis le cursus dit « classique », la voie royale dans laquelle les élèves étudient le latin et le grec. À la différence de la France, où ce sont les matières scientifiques en général et les mathématiques en particulier qui sont les plus valorisées, en Italie, la filière la plus prestigieuse se concentre sur les disciplines humanistes : littérature, histoire, philosophie, latin et grec.

Je me prends de passion pour les auteurs de l'Antiquité, pour leur art de décrire l'être humain dans sa merveilleuse humanité sans passer pour autant ses faiblesses sous silence. Je me dis que je veux exercer un métier qui me mette en contact avec mes contemporains dans leur plus profonde vérité. Et l'être humain, selon moi, n'est jamais aussi vrai que lorsqu'il est malade ou, pire encore, quand il approche de la mort. C'est à ce moment que tout ce qui est vain – les problèmes inutiles engendrés par l'orgueil, la jalousie, la possessivité et bien d'autres faiblesses humaines – perd de la valeur. C'est quand l'être humain comprend que la mort est une réalité de sa propre existence, qu'il comprend aussi la chance qu'il a de vivre et combien il est stupide de gâcher ce don par des futilités. Le dalaï-lama a dit un jour : « Les hommes vivent comme si la mort n'existait pas et meurent comme s'ils n'avaient jamais vécu. » Je suis convaincue que, face à la mort, il n'y a qu'une seule valeur qui résiste. C'est l'amour.

Sénèque, Lucrèce et les autres enchantent alors mes journées. Je me souviens encore des *Lettres à Lucilius* adressées par le premier : « Vivre c'est être utile aux autres. Vivre c'est être utile à soi », écrit-il. Ou encore, cette phrase qui se rappelle souvent à moi : « Pendant qu'on la diffère, la vie passe en courant. » Quant à Lucrèce, son long poème philosophique *De rerum natura* enseigne la tempérance et l'humilité : « Souviens-toi de conserver ton âme égale à elle-même dans les mauvaises passes de la vie, conseille-t-il. Et dans la prospérité, qu'elle reste modérée, éloignée d'une joie insolente. » Quelques décennies avant la naissance de Jésus-Christ, ce grand esprit nous parle de l'égalité devant la mort avec la force conférée par l'exemple : « Scipion, ce foudre de guerre, la terreur de Carthage, a remis ses os à la terre comme le dernier des serviteurs. »

Sénèque, Lucrèce, mais aussi Cicéron et Virgile ont travaillé toute leur vie une matière première : le verbe. Grâce aux mots, ils sont entrés en contact avec l'humanité dans ce qu'elle a de plus authentique. Au fil des mois, la fréquentation de ces grands auteurs par leurs textes interposés m'éclaire sur ma vocation : ma matière première à moi, ce sera tout simplement les êtres humains. Je veux soigner les corps et me rapprocher des âmes.

Quand je passe mon bac, ma décision est presque prise : je veux devenir médecin. Mon père fait mine de s'y opposer, mais j'apprendrai plus tard qu'il souhaitait simplement mettre ma détermination à l'épreuve, d'autant plus qu'il avait rêvé lui-même d'exercer ce métier. Je consulte le seul médecin que compte ma famille élargie : le mari de la sœur de ma mère. Celui-ci me décourage vivement : faire médecine pour une fille, selon lui, cela relève du suicide social, car il est impossible ensuite de fonder une famille, à cause de la charge de travail, et de faire carrière, car toutes les portes se ferment, à moins de pouvoir compter sur de puissants appuis. Je ne l'écoute pas. J'ai raison.

Pour l'heure, je dois quitter le cocon familial et partir vivre à Modène, où se trouve mon université. Je ne sais rien de ce qui m'attend. Mais j'ai lu Hippocrate, et compris que soigner ses semblables est le plus beau de tous les destins.

4

Fini ou infini ?

L'homme est-il fini ou fait-il partie de l'infini ? Je ne sais pas mais je crois qu'il y a dans ce monde plus que la matière, ou du moins plus que la matière que nous connaissons. Plus j'avance dans la vie, plus mes connaissances scientifiques s'accumulent et plus cette conviction s'étoffe. Certaines personnes ont, dit-on, la foi chevillée au corps. Ce n'est pas mon cas. Je suis une scientifique, dotée d'un esprit rationnel. Un pied dans le monde concret, un pied dans l'univers impalpable, je suis citoyenne de deux pays que j'observe avec la même rigueur scientifique. Je suis ouverte à tous les horizons, prête à écouter les alizés du sud, en attente des courants du nord, avec le même esprit critique. La médecine ne m'a pas fermé l'esprit : au contraire, cet aspect scientifique a été un révélateur.

Il me semble insensé de pouvoir affirmer, sans autre forme de procès, qu'il n'existe rien au delà de la matière. Dieu ? Peut-être. Comment l'appeler ? Chacun sa vérité. Toujours est-il qu'il y a, je crois, derrière les apparences, autre chose en œuvre. Mais aucun chercheur reconnu n'a pour l'instant vraiment étudié, et encore moins déchiffré, cette dimension supplémentaire et indéfinissable de la vie et de la mort.

Les tentatives pour comprendre notre monde s'arrêtent au big bang. On dit que, au-delà, il y a Dieu, c'est-à-dire la compréhension du concept de « Dieu ». Cette limite ne veut pas dire que l'être humain ne comprendra jamais. Peut-être, un jour, saurons-nous expliquer ce qui maintenant relève de l'inexplicable : pourquoi et comment on peut parfois percevoir des faits qui se produisent à des centaines de kilomètres, ainsi que beaucoup d'autres phénomènes qu'on a tendance, par facilité, à placer dans la case « On ne

comprend pas donc ça n'existe pas ».

Je suis professeur de médecine et je soutiens qu'il nous faut accepter avec humilité le fait qu'on ne comprend pas tout. L'humilité est le bagage nécessaire de tout scientifique. C'est tout le paradoxe, et tout le mystère de l'existence. Nous raisonnons en effet comme si l'homme était au centre de l'univers et, par définition, pouvait et savait tout comprendre. Quelle prétention ! Quel narcissisme collectif ! Comment prétendre qu'il n'existe pas dans l'immensité du cosmos des aspects que le cerveau humain ne peut tout simplement pas concevoir ? Pourquoi devrions-nous tout comprendre ? Nous nous plaçons à le penser, mais cela n'en fait pas une vérité pour autant. C'est finalement une croyance érigée au rang d'évidence scientifique.

Troublantes lectures

Il m'est arrivé, par les hasards de la vie, de m'intéresser à des livres qui exploraient d'autres aspects de la réalité, et je suis sortie troublée et intéressée par ces différentes lectures.

Je suis, par exemple, frappée par le fait que des gens qui ne se connaissent pas, qui ont baigné dans des cultures différentes, qui vivent dans deux réalités différentes sur deux continents différents, peuvent avoir des points communs inexplicables, et même établir entre eux des connexions qui échappent à la logique scientifique.

Ma réflexion sur ce sujet a été stimulée par une rencontre. C'est un ami commun, médecin, qui me présente la psychanalyste Elizabeth Mayer, à San Francisco. Parce qu'il est certain que l'expérience vécue par cette femme va me captiver. Il a raison.

La fille d'Elizabeth est musicienne. Un jour, elle perd une harpe de valeur et s'en trouve très affectée. Sa mère veut l'aider mais ne sait pas comment faire. Elle s'en ouvre autour d'elle et une de ses amies lui conseille de consulter un chaman. Un chaman ? Elizabeth Mayer n'est pas très convaincue mais se dit qu'elle ne prendrait aucun risque à essayer. Elle finit par trouver les coordonnées d'un chaman qui se dit capable, à distance, de définir le périmètre dans lequel se trouve l'instrument de musique. Ce qu'Elizabeth l'invite à faire. À partir de ces « informations » géographiques, elle confectionne des tracts sur lesquels elle promet une récompense, tracts qu'elle diffuse dans toute la zone définie par le chaman. Et ça marche ! Elle retrouve la harpe de sa fille.

À partir de ce moment, m'explique Elizabeth Mayer, toutes ses certitudes se sont effondrées. Elle a commencé à demander à ses patients si leur vie contenait des aspects étranges et inexplicables. De plus en plus de confrères sont venus témoigner auprès d'elle. Elle a tout retranscrit dans un livre particulièrement riche¹. Cette femme très intelligente, très rationnelle, se posait des questions légitimes qu'elle m'a fait partager lors de notre rencontre, prolongée par la lecture de son témoignage extraordinaire.

Mondes finis et infinis

Mon métier m'a conduite à côtoyer la mort de façon régulière. Mon enfance m'a portée naturellement vers la foi catholique. Pourtant, c'est sous une forme très inattendue que l'au-delà s'est représenté dans mon esprit. Alors que je traversais dans ma vie une période de profonde détresse, je me levais fréquemment la nuit pour écrire des poésies. C'était comme si mon âme pouvait ainsi s'échapper et respirer. Une de ces nuits, je me suis mise à écrire, en larmes, de façon automatique. Le lendemain matin, j'ai relu ce que j'avais gribouillé quelques heures auparavant. Il y avait un titre : *Nous ne mourrons jamais*, et une poésie suivait, faisant référence à la question que m'avait posé un de mes enfants sur la mort. J'ai eu immédiatement le sentiment que ces vers qui étaient sortis de moi sans que je le décide, en s'imposant, m'aidaient à vivre, en une période où l'envie de continuer m'avait quittée. Je me suis ensuite interrogée sur la manière dont cette idée que « nous ne mourrons jamais » avait dépassé ma conscience et était arrivée sur le papier. Ce sont des questionnements destinés à rester sans réponse, me disais-je. Pourtant, des années après, des rencontres, des lectures, des récits singuliers ont apporté d'autres éléments de réponse à cette quête profonde que je porte en moi et sur laquelle j'écirai peut-être un jour quand mon travail de collecte, d'analyse et d'évaluation scientifique sera terminé.

Cet intérêt pour des aspects inexplicables de la vie s'est réveillé à la suite du témoignage d'une amie proche, plongée dans le coma pendant deux mois après un accident de voiture. Son mari est mort pendant ce long temps de sommeil. Elle a été opérée et raconte ce que d'autres ont raconté aussi : qu'elle a traversé un long tunnel et qu'elle a assisté à la scène de son opération en se voyant de l'extérieur. Une scène qu'elle est capable de décrire avec un luxe de détails impressionnant, alors qu'elle était censée se trouver dans un profond coma.

Quand elle s'est réveillée, elle a parlé de ses visions à son chirurgien qui s'est moqué d'elle. Elle lui a alors relaté très précisément ce qu'il avait dit pendant son intervention. Le chirurgien n'en est pas revenu. Cette femme, d'une grande rationalité, s'est ensuite intéressée aux témoignages publiés sur ces expériences extrasensorielles, les *near death experiences* (expériences de mort imminente) qui font polémique depuis qu'un médecin et psychologue américain, Raymond Moody, a publié dans les années

70 un best-seller mondial intitulé *La Vie après la vie* ². Elle m'a prêté ce livre et d'autres, dont la lecture m'a fascinée : tous racontent la même chose, quasiment avec les mêmes mots.

Raymond Moody en a fait la synthèse en 1977, et décrit ce que ressent un personnage qui se trouve ainsi entre la vie et la mort : « Il se sent emporté avec une grande rapidité à travers un tunnel long et obscur. Après quoi il se retrouve soudain hors de son corps physique, sans quitter toutefois son environnement immédiat. Il aperçoit son propre corps à distance ; comme en spectateur. Il entrevoit les esprits de parents et d'amis décédés. Et soudain, une entité spirituelle, d'une espèce inconnue, un être de lumière apparaît. Celui-ci fait surgir en lui une interrogation qui le porte à dresser le bilan de sa vie. L'entité l'aide en lui procurant une vision panoramique, instantanée, de tous les événements qui ont marqué son existence³... »

De tels récits sont difficiles à comprendre et à admettre, car ils ne sont soutenus par aucune explication rationnelle. Point crucial, les cellules du cerveau chez ces sujets en coma ne sont pas détruites, comme au cours du processus de la mort. On pourrait donc penser à une hyperperception dans certains cas, comme celui de mon amie, et à des visions hallucinatoires dans d'autres. Et les rares études portant sur les expériences de mort imminente sont toutes sujettes à caution. L'une d'entre elles, conduite par un cardiologue néerlandais, Pim van Lommel, est parue en 2001 dans la prestigieuse revue *The Lancet* ⁴. Avec son équipe du service de cardiologie de Arnhem, en collaboration avec dix autres hôpitaux des Pays-Bas, ce médecin a interrogé ou fait interroger 344 patients réanimés après un arrêt cardiaque, parmi lesquels 41 disent avoir connu une expérience de mort imminente avec sortie de leur propre corps. Pim van Lommel en a déduit que le cerveau était le récepteur d'une conscience élargie, non locale. Il s'est fait immédiatement critiquer violemment par de nombreux scientifiques, qui apparentent sa théorie à de la charlatanerie pure et simple.

Pourtant, après cette publication, plusieurs personnes qui se sont réveillées après un épisode de coma ont elles aussi décrit avec précision les faits et gestes de l'équipe médicale qui s'affairait autour d'elles et rapporté fidèlement les propos échangés à cette occasion. C'est ce qu'expose une autre étude, baptisée « Aware », menée par le docteur Sam Parnia de l'université de Southampton et publiée dans la revue *Resuscitation* ⁵. Mais ces indices n'ont pas réussi, pour l'instant, à ébranler les certitudes de scientifiques trop sûrs d'eux pour daigner se poser des questions.

Les lois qui régissent la matière, dont la physique, n'ont pas, à ma

connaissance, été pleinement explorées concernant les phénomènes biologiques pour lesquels on ne trouve pas d'explications. En particulier, est-ce que « tout est matière » ? Est-ce que l'« esprit » est une émanation de la matière – et, dans ce cas, il doit suivre les lois physiques – ou est-ce que l'« esprit » est autre chose que la matière, et ne suit donc pas les lois de la physique ?

À ce propos, le comportement ambigu des photons est troublant. En effet, on sait qu'ils suivent les lois de la physique classique quand ils sont les composants de la lumière, qui a une vitesse finie et calculable. Mais, quand ils dérivent de la rencontre d'un électron avec un positron, c'est autre chose. Ces deux particules sont anéanties par leur rencontre, qui détermine la production de deux photons qui, eux, s'éloignent l'un de l'autre à une vitesse infinie, ne suivant plus les lois connues de la physique. Ainsi, si le monde de la matière semble fini, l'autre monde, qui échappe aux lois connues de la physique, semble sans limites. La vitesse et l'espace y sont infinis tout comme le temps qui, de ce fait, n'a plus de signification⁶.

La poésie qui est sortie de mon inconscient n'est pas très différente d'un « ressenti » ancestral commun à toute l'humanité et qui a été la base de toutes les religions : une vie après la mort. La question est donc posée, et reste pour l'instant sans réponse, sur la possible existence d'un monde parallèle qui ne suit pas les lois de la physique et pour lequel les notions d'espace, de temps, de vitesse n'ont pas le même sens. Voilà donc mes questionnements profonds sur le phénomène de la « mort », dont le concept m'a toujours interpellée.

La souffrance engendrée par l'idée de la mort est, pour moi, médecin, un sujet capital. La foi apporte une immense sérénité face à la mort. Pour ceux qui n'ont pas développé un esprit critique empreint de scepticisme, la foi est un vrai bonheur. La religion constitue alors une sorte de tuteur, elle engendre de l'espérance et apaise miraculeusement l'angoisse liée, pour chacun d'entre nous, à la perspective de sa propre disparition. J'ai pu faire cette constatation à plusieurs reprises.

Mais la plupart des patients atteints de cancer ne disposent malheureusement pas de ce genre de recours. Ils sont seuls, terrorisés face à l'inéluctable. Tel le « patient zéro », ils savent mais cherchent désespérément un démenti à leur condamnation à mort. Les aider, ce n'est pas poursuivre mes questionnements métaphysiques mais trouver un moyen concret de bloquer la maladie. C'est ce à quoi j'ai dédié mon temps et mes pensées, dès mes années d'université.

-
1. Elizabeth Lloyd Mayer, *Extraordinary Knowing*, New York, Bantam Books, 2007.
 2. Raymond Moody, *La Vie après la vie. Enquête à propos d'un phénomène : la survie de la conscience après la mort du corps*, Paris, J'ai lu, 1975.
 3. Raymond Moody, *Lumières nouvelles sur la vie après la vie*, Paris, J'ai lu, 1977.
 4. Pim van Lommel, Ruud van Wees, Vincent Meyers, Ingrid Elfferich, « Near-death experience in survivors of cardiac arrest : a prospective study in the Netherlands », *The Lancet*, 2001, 358 : 2039-2045.
 5. Sam Parnia *et al.*, « Awareness during resuscitation – A prospective study », *Resuscitation*, 2014, 85 : 1799-1805.
 6. René Barré, *Réflexions sur la matière et l'esprit, ou le Fini et l'Infini*, non publié.

5

Une vocation

Dans l'Italie des années 60, les filles qui poursuivaient des études supérieures avaient pour objectif principal de se trouver un « bon parti ».

Cette idée ne m'a jamais effleurée. J'étais certes issue d'une famille très traditionnelle mais j'ai toujours été éprise de liberté, d'indépendance et de quête de connaissances. Malgré l'amour que je vouais à mes parents, je me suis enfuie de la maison à bicyclette lorsque j'avais environ sept ans. J'avais tout simplement envie de découvrir ce qu'il y avait au-delà du périmètre dans lequel j'étais autorisée à évoluer. Ce fut ma seule fugue et elle fut de très courte durée mais cet incident décrit assez fidèlement mon état d'esprit : la passion des études et le désir de nouveaux horizons. Il m'avait suffi de pédaler.

Mes parents m'ont beaucoup aidée, involontairement, à me défaire des stéréotypes de l'époque sur le destin des jeunes filles. Mon père voulait un garçon. Il a eu deux filles. J'étais la cadette. J'ai donc tenu le rôle du garçon. Je devais étudier et obtenir d'aussi bons résultats scolaires que l'aurait fait un fils idéal. Dans son imagination de père méditerranéen, très fier de ses filles, aucun jeune homme n'était assez « à la hauteur » pour elles. Quant à ma mère, elle ne pouvait s'imaginer nous pousser dans les bras d'un homme. Alors que les autres mères confectionnaient des trousseaux pour le mariage de leur fille, la nôtre ne supportait pas de voir le moindre jeune homme tourner autour de la maison. Inconsciemment, tous deux, chacun à sa manière, nous ont incitées à ne jamais fixer de limites à notre soif de connaissances, à considérer que l'on pouvait et devait toujours viser l'excellence. C'est ainsi que nous avons toutes les deux entrepris, dans des

domaines différents, une carrière universitaire.

Étudiante à plein temps

C'est dans cet état d'esprit que je pars pour l'université de Modène, une des meilleures d'Italie. Là, je loue une chambre dans un presbytère proche de la faculté. Je travaille énormément. Avant d'entrer à l'université, les sorties « pour s'amuser » avaient été anecdotiques – malgré ma passion pour la danse –, du fait de l'éducation stricte de mes parents. Une fois sur les bancs de la faculté, le rythme de travail est si soutenu, pour qui vise l'excellence, que, pendant ces six années, les virées nocturnes ne sont pas prévues au programme.

La première année suffit à donner le ton. Pour une seule matière telle que l'anatomie, il est nécessaire de connaître par cœur huit volumes de manuels, soit des milliers de pages. Je me suis confectionné un calendrier pour ne pas perdre le fil. Il exige douze heures de travail par jour. Week-end compris, évidemment. Car, le samedi matin, les étudiants ont la possibilité de passer aux travaux pratiques. Ils peuvent assister à des autopsies pratiquées dans un asile psychiatrique, l'Ospedale di San Lazzaro. Les familles des « fous » ne s'intéressent pas beaucoup, voire pas du tout, à leur sort. En général, elles ne participent même pas aux funérailles. Si le médecin légiste demande une autopsie, et si la famille ne s'y oppose pas, selon la loi de l'époque, elle peut être réalisée.

La démonstration qui nous est destinée est assurée par un mandarin de haute volée, le professeur Tavernari, membre de l'Académie de médecine. Les volontaires comme moi entourent le grand homme, qui s'affaire sur un cadavre reposant sur une table en céramique.

Pour la première séance à laquelle j'assiste, le mort est un homme d'une cinquantaine d'années. Le professeur, armé d'un grand couteau à double lame, commence son office. Avant même qu'il ait prélevé le premier organe sur le cadavre, un garçon sort de la salle et s'évanouit. En effet, la puanteur est terrible. Moi-même je n'en mène pas large, mais je ne veux pas passer pour une mauviette. Une fois qu'il a saisi un poumon, ou encore le foie, et l'a placé sur un plat métallique, le professeur se plante devant l'un d'entre nous avec son couteau dégoulinant de sang pointé vers notre gorge et demande : « Toi, décris ce que tu vois... » Je ne vois rien, mais je sens. Le seul fait de devoir articuler quelques mots pour répondre à ses questions est une épreuve. Je tiens bon, mais, en sortant de la salle d'autopsie, je n'ai aucune envie d'aller déjeuner. Même les plus

résistants sautent le repas.

Les années 70, en Italie, sont politiquement chaudes, surtout dans le milieu étudiant. Le rouge est la couleur qui enflamme les esprits. Il est question de changer la société, de refaire le monde, d'agiter les masses. Bon programme, certes. Mais le conformisme révolutionnaire englué tout, alors. J'assume parfaitement de passer pour une réactionnaire aux yeux de certains de mes camarades. Je n'agite pas le *Petit Livre rouge*, je ne jure pas par la révolution permanente de Trotski, je ne m'extasie pas devant les hérauts de la résistance armée. Je suis là pour étudier. J'assiste donc aux cours, même les jours de grève. Je dois travailler, avancer, réussir mes examens. Je le dois à mes parents qui financent mes études. Je le dois aussi à mes futurs patients. J'ai opté pour ce métier afin de me trouver au plus près de l'humain, afin de soigner et, je l'espère, de faire progresser un jour les connaissances médicales, pas pour perdre mon temps dans d'interminables assemblées générales. Mots perdus, temps gâché...

Bien entendu, je ne suis pas un robot programmé uniquement pour travailler. Durant les vacances d'été, que je passe en Toscane avec ma famille, je rencontre un jeune homme très séduisant, lui aussi étudiant en médecine. Cette histoire d'amour en pointillé, car nous habitons la plupart du temps très loin l'un de l'autre, dure trois ans. Trois années durant lesquelles, le temps de quelques semaines estivales, nous passons des journées soit à flâner au bord de la mer, soit à nous promener dans les collines. C'est une parenthèse de *dolce vita* dans une vie entièrement consacrée à l'étude. Mais, au bout de trois ans, je décide de rompre. Mes parents ont été assez habiles pour me faire comprendre que la différence se creusait entre nous en termes d'ambition universitaire et que ce fossé était porteur de grandes difficultés futures.

De toute façon, entre-temps je suis tombée amoureuse. Amoureuse de la médecine ! Je ne souhaite plus seulement appliquer ce que j'ai appris. Je veux aussi faire de la recherche, participer à l'avancement des connaissances, qui commence à s'accélérer en ce début des années 70.

Premières explorations sanguines

Si, pendant les quatre premières années, les cours demeurent assez théoriques – à l'exception des leçons d'anatomie appliquée dispensée le samedi matin à l'Ospedale di San Lazzaro –, les deux dernières sont passionnantes, stimulantes, excitantes.

J'ai choisi de me spécialiser en hématologie durant ma cinquième et avant-dernière année. En plus des cours et des heures consacrées à la clinique, puisque j'ai désormais le statut d'interne, je travaille dans un laboratoire de l'université pour me familiariser avec la recherche. Mais ces activités ne sont pas rémunérées, et j'ai besoin de gagner ma vie. Je fais donc des gardes et des remplacements.

L'hématologie, spécialité que je découvre, me passionne instantanément. Son domaine d'étude, ce sont les cellules du sang, de la moelle osseuse et du système immunitaire. C'est alors une des disciplines les plus avancées en matière de traitement du cancer, parce que les cellules du sang qui deviennent tumorales et engendrent une leucémie sont beaucoup plus faciles à collecter et à étudier que les cellules tumorales des organes, que l'on ne peut prélever que par biopsie ou intervention chirurgicale.

C'est en raison de cette accessibilité que les leucémies ont toujours été les cancers les plus étudiés et les mieux soignés. À l'époque où je me spécialise, l'hématologie accomplit de grands progrès. Ses plus éminents experts comprennent qu'il n'existe pas un seul type de leucémie, et que chacune d'elles s'attaque à un type particulier de cellules du sang. C'est une découverte très importante, puisque, selon la nature de la leucémie, il convient de choisir des traitements différents, certaines cellules répondant mieux à certains médicaments qu'à d'autres. Mais, même en hématologie, le cancer se montre trop souvent le plus fort. À part deux sortes de leucémie à évolution lente, la plupart résistent à toutes les tentatives thérapeutiques. Il y a alors très peu d'espoir pour les patients.

Avant même de rencontrer mon « patient zéro », c'est contre le cancer que je veux me battre car c'est la maladie qui tue le plus – avec les pathologies cardiovasculaires, mais la cardiologie me semble moins intéressante à étudier, car moins mystérieuse dans ses mécanismes que le cancer.

Certains de mes professeurs me conseillent de choisir plutôt un domaine de niche, une micro-discipline dont je pourrais rapidement devenir une experte reconnue, de manière à gagner beaucoup

d'argent et à obtenir une grande notoriété moyennant un effort raisonnable. Pour beaucoup de médecins, y compris parmi les universitaires, le cursus académique est tellement difficile qu'il semble normal ensuite de trouver le moyen de se reposer et de vivre sur ses lauriers.

Pourquoi, me dira-t-on, opter pour une carrière universitaire plutôt que pour un emploi de médecin de campagne alors que je veux me trouver au plus près de l'humain ? D'une part, il existe un volet de clinique dans la carrière universitaire, même si, aujourd'hui, je ne parviens plus pour ma part à mener les deux de front. D'autre part, le statut d'universitaire implique de se tenir en permanence à la pointe des connaissances et de les faire progresser par ses propres recherches, ce qui m'intéresse au plus haut degré.

Pour soulager efficacement la douleur humaine, pour combattre le cancer qui poursuit son œuvre de terreur, il est nécessaire d'aller de l'avant, dans un monde où la somme du savoir médical double tous les dix ans.

Premières armes

J'exerce comme généraliste à la fin de mes études. Pour gagner ma vie, à peine mon diplôme en poche, j'assure des gardes de week-end à la montagne, à Toano, un village des Apennins, et à Maranello, la petite ville où est implantée l'usine Ferrari. C'est là que je découvre ce que personne ne nous a jamais appris à l'université. Le nom usuel des médicaments, par exemple, que l'on ne connaît en sortant de la faculté de médecine que sous leur dénomination chimique.

C'est à Toano que je suis confrontée à des cas scientifiquement non répertoriés. Un jour, on m'appelle parce qu'un villageois qui faisait la fête a inhalé une guêpe, qui s'est plantée dans sa gorge. Aucun des nombreux livres que j'ai lus ne peut m'aider. Il faut improviser. La cortisone et les antihistaminiques me sont alors d'un grand secours...

Un autre jour, on m'informe qu'un cadavre flotte dans l'eau d'un torrent situé à trente kilomètres de là. En quoi cela me concerne-t-il ? C'est que, pendant ces gardes, j'assure aussi les fonctions de médecin légiste. Un gendarme vient me chercher en Jeep. Nous conversons dans la voiture jusqu'au moment où il faut poursuivre à pied, vu l'exiguïté du chemin. Au bout de quelques pas, je me foule la cheville. Mon accompagnateur me propose obligeamment de me porter, ce que je refuse. Je clopine donc à ses côtés. Nous arrivons au bord de l'eau. Le cadavre d'un homme d'une cinquantaine d'années flotte assez loin du rivage. Le gendarme demeure immobile puis finit par m'avouer qu'il n'a pas le courage de plonger pour ramener le corps. Je n'ai pas le choix : je me jette à l'eau, et je ramène sur le rivage le cadavre en état avancé de décomposition. C'est, semble-t-il, un suicide : l'homme s'est jeté d'un pont situé en amont.

Il m'est aussi arrivé d'échouer, de voir un malade mourir malgré tous les efforts déployés. Je me souviens de cette patiente obèse, enceinte, qui a fait une crise d'éclampsie que j'ai essayé de traiter comme j'ai pu pendant une de mes gardes du week-end. L'éclampsie se manifeste par des convulsions généralisées et survient chez la femme enceinte dans un contexte d'hypertension artérielle gravidique. Il s'agit d'une urgence vitale absolue, que j'ai correctement diagnostiquée. Mais la patiente était objectivement intransportable. Elle est décédée rapidement d'ictus cérébral, car les médicaments administrés n'ont pas pu changer cette évolution

inéluctable. Malgré tout, je me suis demandé à de nombreuses reprises ce qui serait advenu si j'avais pris le risque de lui faire parcourir cinquante kilomètres en ambulance pour rejoindre l'hôpital le plus proche. Je n'avais pas commis d'erreur de diagnostic, mais j'avais pris, en mon âme et conscience, une décision qui n'a pas pu empêcher le pire.

Inversement, j'ai sauvé pendant mes gardes plusieurs patients atteints de différentes pathologies telles que l'infarctus du myocarde ou l'œdème pulmonaire. Ce dernier survient à cause d'une défaillance cardiaque, le sang qui irrigue le poumon n'est plus dégagé, ce qui provoque une arrivée de liquide dans les poumons, due à l'exsudation. L'eau monte de façon si spectaculaire qu'il est possible d'entendre, à l'auscultation, des bruits typiques. Si l'on n'intervient pas très rapidement, le patient meurt étouffé. Il faut le mettre assis avec les jambes en position basse, lui poser un garrot, lui administrer une grande quantité de diurétiques et de cardiotoniques. Dans ces cas-là, il faut agir très vite et il est indispensable de garder la tête froide. Et le moment où l'on sait que le patient est sauvé provoque un intense soulagement, accompagné de ce sentiment si particulier de paix intérieure, lié au fait d'avoir sauvé une vie humaine.

Une course d'obstacles

S'orienter vers une carrière dans la recherche médicale est un pari hasardeux dans l'Italie d'alors. Quand j'obtiens mon diplôme de l'université de Modène, l'accès aux postes universitaires a été totalement fermé par le gouvernement italien, sur l'ensemble du territoire national, depuis plusieurs années. Il a été décidé que le temps était venu de faire des économies. Je dois donc patienter trois ans, durant lesquels je travaille le matin dans une clinique de pointe et poursuis – à titre gracieux – mes recherches en hématologie à l'hôpital universitaire l'après-midi.

Puis un jour, le concours pour l'attribution de nouveaux postes est de nouveau ouvert. Après tout ce temps sans aucun recrutement si l'on décide d'être candidat, il faut arriver protégé par un gilet pare-balles. Tout le monde se regarde de biais. Les places sont chères. Et le fait d'être une femme ne constitue pas exactement un atout. Les coups volent bas.

Néanmoins, je suis confiante. J'ai entamé une seconde spécialisation en oncologie. J'ai commencé à publier les résultats des recherches que j'ai menées en hématologie à l'université et j'ai gagné plusieurs prix, dont celui de la meilleure thèse de médecine. Ces travaux concernent la cytogénétique, qui revient à cultiver des cellules de la leucémie pour étudier leurs chromosomes afin de pouvoir adapter les traitements, alors que la génétique en est à ses balbutiements.

Je décide de faire acte de candidature à l'université de L'Aquila, où cinq postes sont ouverts, contre un seulement dans ma faculté d'origine, à Modène. Cinq postes mais des milliers de candidats, qui doivent être sélectionnés par un écrit puis par un oral pour ceux qui seront admissibles.

À l'issue de l'écrit, j'apprends par une amie, secrétaire à l'université, que j'ai passé avec succès le cap de la première sélection. J'en suis très heureuse. Mais les jours passent et la convocation pour l'épreuve orale n'arrive toujours pas dans ma boîte à lettres. Je commence à m'inquiéter et interroge mon amie. Renseignements pris, il apparaît qu'un examinateur a « égaré » mon dossier. Sa « négligence » lui a permis de convoquer un autre candidat que moi à l'oral.

Je suis stupéfaite : avoir tant travaillé pour se retrouver écartée par une telle manipulation ! Je contacte une personne en qui j'ai

confiance et dénonce le problème.

On m'entend.

L'université doit réunir à nouveau le jury d'admission, composé d'éminentes personnalités issues de toute l'Italie et contraintes à un nouveau déplacement. Je finis par passer l'oral avec succès et je remercie mon amie secrétaire, sans laquelle la supercherie de l'examineur indélicat serait passée comme une lettre à la poste.

Je suis tellement fière d'être universitaire, enfin, et reconnue comme telle après toutes ces péripéties, qu'il m'est bien égal de voir mes revenus diminuer drastiquement. Alors que je gagnais très bien ma vie dans la clinique où je travaillais, je reçois désormais un traitement misérable. Mais quelle importance ? De toute façon, je travaille tout le temps, et n'ai pas le loisir de dépenser de l'argent.

Mes efforts sont doublement récompensés. D'une part, les connaissances que j'ai accumulées me sont très utiles pour aller de l'avant dans mon activité de recherche. D'autre part, l'expérience clinique que j'ai acquise me permet de mettre ce savoir en pratique mais aussi en perspective, sans jamais oublier qu'un médecin doit compter sur deux qualités qui ne s'apprennent pas sur les bancs de l'école : le bon sens et l'intuition.

Comment, sinon, comprendre de quoi souffre cette patiente qui se plaint d'une immense fatigue ? Elle est atteinte de leucémie, et mon chef de service me fait remarquer que les médicaments, notamment la chimiothérapie, provoquent souvent ce type de symptôme. Il me propose donc de baisser les doses, ce qui présente l'inconvénient de diminuer l'efficacité du traitement. Un peu plus tard, je rencontre la patiente dans un couloir. Elle semble en effet épuisée et se plaint encore. Je la regarde et lui demande :

– Est-ce que vous dormez ?

– Non, me répond-elle.

Cette femme était épuisée par le manque de sommeil, pas par son traitement, pourtant lourd, contre la leucémie. Il convenait de ne rien changer à la prescription, mais de remédier de façon urgente à ses graves insomnies.

Cette intuition, ce sens de l'observation, cette manière de s'efforcer toujours de comprendre les raisons profondes de la souffrance, je les dois à mes années passées à côté du « Maestro ».

6

Amoureuse... de la médecine

Dès ma cinquième année universitaire, cette inclination est galvanisée par le génie d'un de mes professeurs, le directeur du département de clinique médicale Mario Coppo. C'est de lui que je vais tout apprendre. « Il Maestro », comme on le surnomme, est une célébrité. Il soigne le pape, mais aussi la Callas ainsi qu'une multitude de têtes couronnées.

La renommée de Coppo dépasse largement les frontières de l'Italie.

Pour suivre son cours, des médecins d'autres universités n'hésitent pas à se déplacer comme on vient au spectacle. Le professeur énonce un problème clinique, énumère les symptômes, et présente même parfois le patient en chair et en os. Excellent acteur, il sait mettre en scène la médecine comme une intrigue policière : qui est le meurtrier (le virus, la bactérie ou le dérèglement fonctionnel) ? Comment opère-t-il ? Quelle est l'arme du crime ? Cherchez la clé de l'énigme.

Impitoyable !

Il faut, pour chaque nouveau dossier, passer en revue un nombre important de variables, d'hypothèses, se souvenir de ses connaissances livresques et de ses lectures scientifiques mais ne jamais oublier que, le plus souvent, elles ne suffisent pas à trouver une solution toute prête.

Ce que le professeur Coppo nous présente en effet, ce ne sont ni des rhumes ni des gripes intestinales, pour lesquels il suffit d'appliquer des automatismes ou des cataplasmes, mais des cas difficiles, dont seule la médecine universitaire est coutumière. Les malades qui aboutissent dans son service ont des pathologies qui ont tenu en échec plusieurs praticiens. Ils arrivent jusqu'à lui en désespoir de cause. C'est d'autant plus stimulant qu'il ne s'agit pas d'un simple jeu de l'esprit mais de la réalité la plus humaine qui soit : sauver des vies.

Outre son cours magistral, le Maestro passe en revue les malades de son service les lundi, mercredi et vendredi matin. Il est conseillé à tous les participants, étudiants, internes comme chefs de clinique, d'être ponctuels. Le rituel commence à 7 heures. Pas à 7 h 01. L'exactitude, ici, est de rigueur.

Chacun est convaincu que travailler avec lui représente une chance exceptionnelle. Exceptionnelle et terrifiante. Le Maestro exige en effet l'excellence à tous les niveaux : scientifique, médical, comportemental, intellectuel, moral, éthique, linguistique... et même vestimentaire ! Au bout de quelques semaines dans son service, chacun est transformé. À condition d'avoir réussi à ne pas se faire congédier. Car Coppo a la remarque assassine et cassante. Avec lui, la sentence tombe, impitoyable et irrévocable, en cas de faute, d'incapacité à répondre à une question, de manquement au code de bonne conduite. Un regard du professeur, quelques mots, et le « coupable », simple interne, médecin ou professeur, doit disparaître séance tenante. Avant même d'arriver dans son service, je connais sa réputation, comme tout le monde à Modène et au-delà.

Le lendemain du décès du « patient zéro » dans son service, j'assiste à la visite. Je n'ai pas trouvé le sommeil, je n'ai pas avalé une bouchée, j'ai les yeux cernés, les cheveux en bataille, je lutte contre la fatigue et la faim. Je me cramponne à mes dossiers comme pour m'empêcher de tomber.

Lorsqu'il entre dans la salle, le Maestro remarque aussitôt le lit

vide, déjà refait et propre, comme si rien ne s'était passé. Il me jette un coup d'œil et me lance :

– Docteur Paterlini, ce n'est pas la peine de vous mettre dans un état pareil. Le médecin ne peut garantir l'éternité à personne, ni à ses patients ni à lui-même.

Je suis sidérée qu'il me perce aussi facilement à jour. Après tout, je suis interne, j'aurais très bien pu passer une nuit blanche à faire la fête en boîte. Mais cette idée ne l'a même pas effleuré. Il a raison.

– Comment est-ce arrivé ? demande-t-il, en regardant le dossier indiquant la montée de la fièvre et la chute de la pression artérielle.

– Il y a eu une tentative de gastroscopie que... que j'ai fait interrompre.

Silence compact autour de moi comme si toutes les blouses blanches réunies assistaient en direct au dernier coup d'éclat d'une candidate au suicide professionnel. En effet, dans le département de clinique médicale, c'est une règle intangible : la désobéissance à la hiérarchie entraîne l'éjection automatique du service. Marco, mon chef de clinique, celui qui a insisté pour maintenir la gastroscopie à laquelle j'ai mis fin prématurément, me regarde avec un mélange d'admiration et de commisération.

– Et pour quelle raison ? interroge Coppo en me dévisageant.

Je ne baisse pas les yeux. Brusquement, je n'ai plus peur. Hantée par le souvenir de l'examen et de la souffrance imposée à un patient condamné dont on a accéléré la mort, je suis désormais trop en colère pour éprouver la moindre crainte, fût-ce à l'égard du grand professeur Coppo. Je réponds donc laconiquement :

– Il souffrait.

Je n'ai rien d'autre à dire. J'attends donc, fataliste, la fameuse phrase par laquelle le Maestro congédie ceux qu'il considère comme indignes de leur mission : « Nous allons devoir nous quitter, docteur... » Mais... Silence. Le couperet ne tombe pas. Le professeur pose une autre question :

– Pourquoi a-t-on prescrit une gastroscopie à cet homme ?

C'est au chef de clinique de répondre puisque c'est lui qui l'a prescrite. Lui qui, quelques secondes plus tôt, attendait que ma tête roule dans le panier se décompose et se met à bégayer :

– Il... n'arrivait... pas... à... manger... On voulait... Je voulais... savoir... pourquoi...

– Vous saviez très bien pourquoi il n'arrivait pas à manger, tranche le Maestro.

Il marque une pause avant d'ajouter :

– Docteur, nous allons devoir nous quitter...

Le chef de clinique, soudain blême, ouvre la bouche pour protester mais le Maestro est déjà passé au malade suivant. Le condamné tente une approche de la dernière chance, et se fait congédier d'un : « Partez ! » sans appel. Il doit quitter sans délai la clinique universitaire où il travaille depuis quinze ans. Il sait que cette éviction le poursuivra désormais comme une marque d'infamie.

Spietato. Impitoyable, en effet.

Quant à moi, je reste immobile mais je devine le regard des blouses blanches autour de moi. À cet instant, je comprends que tous ne se réjouissent pas de l'incroyable décision que vient de prendre le Maestro et de l'indulgence qu'il manifeste à l'égard de ma « désobéissance ». Qui suis-je pour mériter pareille faveur ? Je l'ignore et, pour l'heure, n'y accorde aucune importance, pas plus qu'à l'hostilité ambiante. Quelque part au fond de moi, je sais que, pour suivre son chemin, il faut assumer le fait d'être « différent » et toujours agir selon son cœur. La décision du professeur Coppo me reconforte incroyablement, moins parce qu'elle préserve mon avenir au sein de l'hôpital universitaire que parce qu'elle apaise la colère qui ne me quitte pas depuis le décès du « patient zéro ».

Leçon d'arithmétique

Je n'ai pas oublié la première fois où j'ai participé à cette visite rituelle orchestrée de bon matin par le Maestro. Les dossiers de mes malades serrés contre ma poitrine, je m'étais faufilée dans le nuage de blouses blanches qui le suivait pour arriver près du lit d'un patient, en première ligne, à côté du chef de clinique, un homme deux fois plus grand et gros que Coppo, mais qui tremblait comme un gamin pris en faute, ses mains faisant frémir les résultats d'analyses sanguines du patient. Le professeur venait de lui demander ce qui n'allait pas dans cet examen et le chef de clinique ne trouvait rien à répondre, cherchant son salut dans la contemplation du plafond. J'avais jeté un œil sur les résultats. Le nombre des globules rouges et blancs et des plaquettes était parfaitement normal. Je n'aurais pas aimé être à la place de mon voisin. Moi non plus, je n'aurais pas su quoi répondre. Mais c'était à mon voisin de s'exécuter, et vite. Son silence embarrassé risquait en effet de déclencher une de ces colères que chacun redoutait.

La tête rentrée dans les épaules, il avait avalé sa salive, et, la voix hésitante, un peu saccadée, il s'était jeté à l'eau :

– *Professore... tout... semble... normal...*

La réponse tomba, tranchante, accompagnée d'un regard foudroyant :

– *La formula non fa cento¹ !* Si vous ne repérez pas les erreurs de laboratoire, comment pouvez-vous prétendre soigner correctement vos patients ?

Le médecin ne fut pas congédié ce jour-là mais il comprit qu'il s'agissait pour lui d'un dernier avertissement et qu'il n'avait plus droit à l'erreur. Le boulet était passé très près.

C'était une école d'une grande dureté mais d'une incroyable richesse. Je me souviens de ce jour où nous nous étions retrouvés, avec deux autres jeunes médecins, dans la chambre d'un jeune homme hospitalisé pour des problèmes digestifs. Après avoir pratiqué une batterie d'examens, nous étions toujours bredouilles : rien n'expliquait ces troubles importants. Le professeur arriva, interrogea ce patient et finit par lui demander s'il souffrait d'énurésie. Après un moment d'hésitation, le jeune homme alité répondit que oui. C'est ainsi que nous avons découvert qu'il avait vécu une jeunesse peu épanouie, au cours de laquelle il n'avait jamais pu résoudre ce problème qu'il considérait, arrivé à l'âge

adulte, comme une maladie honteuse. Cette énurésie avait un tel impact sur sa vie quotidienne qu'elle provoquait un stress engendrant lui-même de terribles douleurs à l'estomac. En sortant de la chambre, nous étions si ébahis que nous avons osé poser la question au professeur Coppo :

– Comment avez-vous fait pour trouver ?

– Mais vous n'avez rien senti en entrant dans cette chambre ? nous interrogea-t-il en retour. Il flottait une terrible odeur d'urine.

Voilà, cela semblait simple *a posteriori*. Il suffisait de convoquer tous ses sens, d'observer et de poser les bonnes questions. Une fois son trouble diagnostiqué, ce patient a été soigné et a pu retrouver une vie normale.

Le dossier Marietta

Pour nourrir ses leçons de clinique, le professeur Coppo nous demande de lui soumettre des cas atypiques. J'en trouve un par hasard, dans le presbytère de Modène où je loge. Marietta, une vieille dame qui se déplace toujours courbée mais ne se sépare jamais de son sourire lumineux et de son regard pétillant de joie, est la tante du prêtre, don Aldo. Un jour, sa sœur, la mère du prêtre, me raconte que l'on a diagnostiqué à Marietta un cancer des ovaires quand elle avait trente ans. J'acquiesce poliment mais demeure interdite en entendant la suite de son récit : cette tumeur a produit des métastases osseuses. Ma première réaction est l'incrédulité : des métastases osseuses, depuis quarante ans ? Je suis sûre qu'elle se trompe. Marietta est encore en vie, elle sort tous les jours pour faire ses courses et, si ce n'est son dos courbé à angle droit, paraît en pleine forme malgré son grand âge. Sa sœur insiste et me propose d'examiner Marietta. Celle-ci a en outre subi une opération au terme de laquelle on lui a enlevé une partie de la hanche pour la remplacer par une prothèse.

J'alerte les deux camarades avec lesquels je forme un groupe de travail en leur expliquant que je tiens un excellent dossier clinique à présenter au Maestro. Pour mener à bien nos investigations, nous exhumons le dossier médical de Marietta. Tout est exact : le cancer des ovaires, puis la découverte de métastases osseuses deux ans plus tard, découverte qui a conduit à cette opération de la hanche.

Statistiquement, les chances de survie dans un tel cas, même avec l'ablation d'une partie de la hanche, n'excèdent pas trois ans. Pourtant, Marietta est bel et bien là devant moi, quarante ans plus tard. Je l'examine à plusieurs reprises pour tenter de trouver une cause rationnelle à ce petit miracle.

Quand nous présentons le cas de Marietta au professeur Coppo, nous apportons plus de questions que de réponses. Nous finissons par lui demander comment Marietta a survécu plusieurs décennies avec un cancer des ovaires métastasé pour lequel le pronostic vital varie entre un et trois ans. Réponse du Maestro : la pathologie individuelle n'est pas obligée de respecter à la lettre, en toutes circonstances, ce qui est écrit dans les manuels de médecine. La nature humaine est heureusement beaucoup plus diverse que les lois générales de la science médicale.

Marietta est morte d'insuffisance respiratoire, quasiment dans mes

bras, six ans plus tard. En fait, le cancer avait continué à se diffuser dans l'ensemble de son organisme, mais à un rythme extrêmement lent. Elle avait des métastases partout. Il était possible de discerner, en lui palpant le torse, des masses dans les côtes. C'était autant de tumeurs qui s'étaient formées en sourdine. Cela constituait la partie émergée de l'iceberg, en quelque sorte, car il y avait aussi des masses tumorales plus importantes qui s'étaient développées en interne, et qui échappaient à l'observation clinique. Elles avaient fini par comprimer les poumons au point de provoquer une insuffisance respiratoire mortelle.

Si je n'avais pas décidé d'étudier le cas de Marietta avec minutie, tout le monde aurait considéré, sans chercher plus loin, qu'elle était morte de vieillesse, à plus de quatre-vingts ans.

1. En effet, dans la formule sanguine, la quantité des différents types de leucocytes (lymphocytes, neutrophiles, monocytes, éosinophiles, basophiles, etc.) est également exprimée en pourcentages, dont le total doit faire cent, bien sûr – ce qui n'était pas le cas pour ce patient.

7

Les leçons du professeur Coppo

C'est une nouvelle vie qui débute : désormais, j'entre dans l'univers de la médecine, de plain-pied. Le professeur Coppo, attentif et magistral, a sa manière, toujours la même. D'abord, il étudie un cas clinique – moment passionnant parce qu'il prolonge les visites du matin et permet de partager avec lui son expérience. Exemples à l'appui, il apprend aux internes, jour après jour, le fondement même de notre métier : il est impossible, illusoire, de soigner une maladie tant qu'on n'a pas compris son origine – et son fonctionnement. Le principe est le même pour observer l'infiniment grand – l'univers – et l'infiniment petit – la cellule. Un examen technique, aussi précis soit-il, n'est pas fiable si on n'est pas capable de l'analyser et de le restituer dans son contexte. Rien, non plus, ne peut remplacer le médecin, à condition que celui-ci prenne son temps et – détail crucial – discute avec le patient. Le corollaire est évident : aucune machine, aucun ordinateur, aucune intelligence artificielle ne sera jamais dotée de la connaissance, de l'intuition, du flair du clinicien. Le praticien a en effet une motivation profonde : aider. La machine n'a que des rouages. Ou, au mieux, des puces électroniques.

La seconde partie du cours, plus technique, plus théorique, est consacrée à la recherche. Si les internes et les auditeurs se bousculent à la première heure, la suite est beaucoup moins prisée. Mais, pour le Maestro, recherche et devoir d'information sont indissociables. Et, pour éviter que l'amphithéâtre ne se vide, il applique une recette éprouvée : il fait fermer les portes.

Étudiants forcés ? Pourquoi pas ?

Pour ma part, cette captivité me convient très bien.

Les Sherlock Holmes de l'ADN

Ma curiosité – déjà naturellement survoltée – est à son comble, le jour où le professeur Coppo consacre la seconde partie de son cours au cancer, son histoire, sa formation, son développement. Mettant à profit ses dons de conteur, il nous raconte une histoire incroyable. Chez le poulet, dit-il, certains virus sont capables de déclencher des cancers en quelques jours. Alors que la génétique en est encore à ses balbutiements, il nous explique que l'étude de l'ADN de ces virus met en évidence des gènes qui, introduits dans une cellule saine, déclenchent le cataclysme.

L'enquête policière peut démarrer. En étudiant de plus près l'ADN du virus, les chercheurs ont fait une découverte surprenante : l'origine de la séquence de cet ADN qui crée le cancer n'est pas virale mais animale, voire humaine.

Tout le monde, dans l'assistance, sait qu'un virus ne peut proliférer seul car il est incapable de fabriquer lui-même les molécules qui le composent. Pour survivre et se développer, il a donc besoin de s'introduire dans les cellules d'un autre organisme (en l'occurrence celui du poulet). Une fois installé dans la place, il déploie de savantes stratégies chimiques pour convaincre l'ADN de ces cellules de collaborer avec lui, et de l'aider à produire les protéines nécessaires à son propre développement. C'est donc l'organisme touché par le virus qui travaille pour permettre à la maladie qui l'affecte de progresser.

Une infection virale est comparable à un détournement d'avion. Le virus tient le rôle du terroriste, l'ADN de la cellule infectée, le rôle du pilote de l'appareil. Si la cellule est en phase de prolifération, elle fabrique naturellement, en continu, un nombre important de molécules. Le virus peut utiliser la machinerie cellulaire déjà en fonction pour produire ses propres molécules et prospérer. D'ailleurs, certains virus stimulent la cellule qu'ils ont infectée pour la pousser à proliférer dans le but d'en tirer avantage pour produire d'autres virus et se diffuser.

Puisque le cancer n'est rien d'autre qu'une prolifération cellulaire incontrôlée, il est logique qu'un virus qui réussit à inciter la cellule à proliférer contre son gré risque de provoquer un cancer.

Comment le virus tumorigène, passager clandestin de l'appareil cellulaire, parvient-il à en prendre le contrôle de façon définitive ? Tout simplement en se substituant à son pilote, c'est-à-dire en

insérant son propre génome dans l'ADN de la cellule. Dès lors, c'est lui qui se retrouve aux commandes de l'avion. Pour ce faire, il lui a fallu se faufiler juste à côté d'un gène contrôlant la prolifération cellulaire et dérégler le fonctionnement de ce gène de façon à la maintenir en état de prolifération permanente. La cellule se multiplie donc sans relâche et le virus en profite pour donner naissance à de nombreux virions, sortes de clones qui peuvent à leur tour partir à l'assaut de l'organisme. Ces virions ont le même ADN que le virus initial, mais peuvent porter en plus le gène cellulaire contrôlant la prolifération cellulaire et à côté duquel l'ADN viral s'était faufilé. De cette manière, l'ADN contenu dans le virus va devenir une vraie bombe car, quand le virus infecte à nouveau une cellule, le gène de la prolifération cellulaire contenu dans le virus s'active immédiatement et la cellule se met aussitôt à se reproduire sans contrôle : c'est le cancer immédiat. Le virus ainsi équipé s'appelle « virus tumorigène rapide », et fort heureusement ces virus n'infectent pas l'homme mais seulement l'animal. Toutefois, des virus ayant le même effet, mais une action plus lente, s'en prennent à l'homme et peuvent provoquer le cancer, comme le virus de l'hépatite B ou le papillomavirus.

Ironie de l'histoire : les gènes qui commandent la prolifération cellulaire sont essentiels à notre vie puisque ce sont eux qui permettent le renouvellement de nos organes ; mais quand ils subissent un dérèglement, ils sont en mesure de créer un cancer.

Or, en s'introduisant dans les cellules et en manipulant leur ADN, le terroriste a pris les commandes et pilote désormais l'appareil.

Ces découvertes fondamentales, résumées ici en quelques lignes et exposées dans son cours sur la recherche par le professeur Coppo, sont l'aboutissement de décennies de recherches et ont été récompensées par plusieurs prix Nobel, comme celui décerné à Peyton Rous en 1966, à Renato Dulbecco, Howard Temin et David Baltimore en 1975. Puis, en 1989, à John Michael Bishop et à Harold E. Varmus.

L'énigme Philadelphie

Ce jour-là, tandis que j'écoute le professeur Coppo, je ne me laisse nullement décourager par les passages arides de sa démonstration. Je suis au contraire certaine d'avoir trouvé ma voie. Je veux me consacrer à la recherche contre le cancer afin qu'un jour, le plus tôt possible, personne ne se trouve plus en situation d'avoir aussi peur que mon « patient zéro », dont le souvenir ne parvient pas à s'estomper.

J'ai la chance d'avoir opté pour une spécialisation en hématologie et pour une autre en oncologie, parce que les leucémies sont les cancers les plus faciles à étudier, parce qu'il est plus simple, moins coûteux et moins douloureux de faire une prise de sang que d'avoir recours à une biopsie voire à la chirurgie, comme c'est le cas pour les tumeurs solides.

Déjà, en ce milieu des années 80, certaines leucémies ont commencé à livrer leurs secrets. Dans les cellules tumorales de leucémies que l'on a qualifiées de leucémies myéloïdes chroniques, les scientifiques ont mis en évidence un chromosome qui présente une forme très bizarre, auquel ils ont donné le nom de la ville où ils l'ont découvert : « Philadelphie », où se trouve l'université de Pennsylvanie.

Il faut savoir que, au moment où une cellule est près de se diviser, son ADN se condense en entités bien définies : les chromosomes, au nombre de 23 paires, qui ont chacun une forme particulière qui sert de repère pour l'identifier et l'étudier.

« Philadelphie » est dérivé d'une translocation, une mutation génétique qui se caractérise par l'échange réciproque de matériel entre des chromosomes qui n'appartiennent pas à la même paire. En l'espèce, un morceau du chromosome 22 se détache pour aller se coller au chromosome 9, et donne ainsi naissance à « Philadelphie » qui produit une protéine mutée poussant les cellules à proliférer.

« Philadelphie », c'est-à-dire la translocation, active un oncogène qui contrôle la prolifération cellulaire et qui a été découvert chez les poulets infectés par un virus appelé Abl¹. La boucle est bouclée, le terroriste identifié, ainsi que son mode opératoire et les armes qu'il utilise. À partir de ces constatations, des chercheurs ont trouvé une molécule capable de neutraliser l'action de la protéine mutée issue du chromosome « Philadelphie ». Il suffit que les patients atteints de leucémie myéloïde chronique ingèrent un comprimé pour que les

cellules tumorales qui caractérisent leur affection cessent de proliférer. Mais cette période de rémission n'a qu'un temps. Non seulement le traitement doit être suivi à vie pour être efficace, mais il n'est pas fiable à cent pour cent car les cellules leucémiques peuvent muter et donc échapper à la thérapie. Pour compliquer encore l'équation, les cellules qui ont appris à muter sont plus enclines que les autres à se modifier de nouveau, un peu comme un sportif que l'entraînement rend plus performant. Cette double réserve est de taille mais la compréhension du fonctionnement d'un cancer particulier, en l'espèce la leucémie myéloïde chronique, et la découverte d'un traitement pour le combattre représentent une belle victoire dont je comprends immédiatement la portée.

À l'issue de cette leçon magistrale, je sais donc que j'ai trouvé ma voie. Le chemin sera long, semé d'embûches, mais ma détermination est sans faille.

Un rendez-vous décisif

Mon projet de vie est ambitieux mais limpide. Pourtant, je m'y attache avec beaucoup d'humilité. Alors que je commence mes recherches comme interne en hématologie et que je suis toujours les cours du professeur Coppo, j'apprends que le Maestro est atteint par la limite d'âge. Il doit partir à la retraite et ne peut plus enseigner à l'université de Modène.

L'homme est tout d'une pièce : il ne demande aucun délai de grâce, ne cherche aucun accommodement d'aucune sorte. Il abandonne tout, tourne la page et s'en va travailler pour une clinique. Je me sens orpheline. Je ne peux pas le laisser partir ainsi, en restant les bras ballants. Je décide donc d'aller lui demander s'il ne peut pas me faire une petite place dans ses bagages. J'ai entendu dire qu'il emmènera quelques jeunes médecins avec lui. Excellente idée, plus facile à échafauder qu'à mettre en pratique. Néanmoins, je me lance.

Paralysée de timidité, j'attends un jour devant la porte de son bureau en espérant pouvoir parler à ce grand monsieur qui terrorise tout le monde. Ses collaborateurs, les chefs de clinique, entrent et sortent de la pièce. C'est un ballet incessant dans lequel je fais de la figuration : personne ne semble se rendre compte de ma présence. Pourtant, quand il vient accueillir ses visiteurs, ou quand il les raccompagne, Mario Coppo ne peut pas manquer de me voir, pétrifiée mais déterminée à rester le temps qu'il faudra, avec mon livre serré contre la poitrine. Le soir, au moment où il s'apprête à partir, il constate que je suis toujours là et me demande le motif de ma présence :

– Je suis interne en hématologie et passionnée par la clinique. Je voudrais devenir un bon médecin. Avez-vous un conseil à me donner ?

– Je crée un petit groupe de jeunes médecins talentueux qui me suivront dans la clinique privée où je vais exercer. J'en ai déjà recruté deux. Je veux bien vous faire passer des tests. Vous avez peut-être une chance car j'ai remarqué que vous avez des compétences.

Je redoute d'échouer aux tests auxquels il me soumet. Mais, malgré mon trac, je réussis. Je fais partie des trois jeunes médecins autorisés à l'accompagner dans sa nouvelle vie professionnelle. J'ai vingt-quatre ans. Je suis plus amoureuse de la médecine que jamais.

Je suis officiellement diplômée et me lance dans la vie professionnelle à un rythme d'enfer. Le week-end, je suis de garde dans la montagne. Puis je fonce le dimanche soir à la clinique pour accueillir les nouveaux patients. Le lundi matin commence le marathon des examens cliniques, tandis que, l'après-midi, je me rends à l'hôpital universitaire pour poursuivre mes recherches en hématologie, et pour examiner des patients hospitalisés. Le soir, je repasse à la clinique, où je suis également présente le mardi matin, puisqu'il est nécessaire de faire dès l'aube un compte rendu des examens cliniques au professeur Coppo.

La clinique de l'excellence

Dans cet établissement, le système mis en place par le Maestro veut qu'aucun patient ne reste plus d'une semaine. Les admissions ont lieu le dimanche soir, et le samedi suivant, tout le monde est reparti. Les malades affluent de toute l'Europe, en quête d'un diagnostic qu'ils n'ont pu obtenir dans les meilleurs établissements de leurs pays respectifs. Ils sont quinze au maximum, quinze malades dont je partage la charge avec les deux autres jeunes médecins que le Maestro a sélectionnés avant de quitter l'université de Modène. Ils appartiennent à des familles sociologiques très diverses, puisque nous soignons aussi bien des membres de familles royales que des... *mafiosi*. L'un d'entre eux insiste d'ailleurs pour que je devienne son médecin personnel, et me propose de mettre à ma disposition un avion privé pour me conduire jusqu'à lui en Sicile quand il aura besoin d'une consultation. C'est une proposition qu'on ne peut pas refuser... Pourtant, je la refuse aussi diplomatiquement que possible. Je suis aussi, tout comme mes deux collègues, couverte de cadeaux par les malades, qui nous offrent des bouteilles de vin extraordinaires aussi bien que des œuvres d'art, des places pour l'opéra... Ils nous donneraient la lune, s'ils le pouvaient. Car nous sommes pour eux les médecins de la dernière chance. Et dans leur esprit, comme dans celui du professeur Coppo, l'échec n'est pas une option. Pas question, non plus, de les laisser végéter pendant des semaines dans un lit comme c'est parfois le cas à l'hôpital public : ils paient le séjour de leurs deniers personnels et se voient facturer chacun les examens prescrits.

Ces patients souffrent de maladies extrêmement diverses, dont le seul point commun est d'avoir mis en échec les sommités les plus réputées de leur pays.

À leur arrivée, le dimanche, chacun d'eux est examiné par un des trois jeunes disciples de Coppo. Car les examens doivent commencer dès le lundi matin. Les résultats tombent le lundi soir pour préparer la visite du Maestro, prévue pour le mardi. Nous sommes entraînés comme des chevaux de course. Il faut demander toutes les explorations nécessaires et seulement celles-ci, car c'est, répétons-le, le patient qui paie, pas la Sécurité Sociale. Il est donc déconseillé de se tromper, et fortement recommandé de trouver une piste le plus tôt possible. Comment, sinon, prescrire les bons examens ? Cela nécessite un entraînement pointu, très différent des réflexes ordinaires de l'hôpital public, où l'on coche toutes les cases pour se

couvrir et tant pis si cela est coûteux pour la collectivité et parfois douloureux pour le patient. Le professeur Coppo a dit et écrit qu'aucun système de santé ne peut survivre financièrement si les médecins ne font pas preuve de compétence et de responsabilité dans la prescription d'examens toujours plus onéreux. C'était il y a plus de trente ans. Sa prophétie, depuis, ne cesse de se vérifier.

Le mardi matin, le professeur prend donc connaissance des résultats des examens biomédicaux et éventuellement des radios que nous avons demandés. Soit il confirme nos premières hypothèses, soit, en examinant le patient, il explore d'autres pistes qui nous ont échappé. Évidemment, il est souhaitable que ce second cas de figure se produise le moins souvent possible.

Mais ce qui me plaît, dans cette vie où il n'y a pas de place pour autre chose que le travail, c'est l'effort constant, la volonté permanente de se surpasser pour comprendre et, bien sûr, le contact avec les patients. Ce qui ne signifie pas que la réussite soit immanquablement au rendez-vous...

Infailible Maestro

Le professeur Coppo, lui, pose les diagnostics justes quasiment toujours. Un exemple : cette femme atteinte d'une très forte anémie dont l'origine semblait être un manque de fer, lui-même dû à un saignement, d'après les analyses biologiques. Mais rien de ce qu'elle dit, de ses symptômes et de nos examens, n'indique le moindre écoulement de sang, ni des gencives, ni des urines, ni des intestins, ni par voie génitale. La seule particularité de cette patiente, et qui n'a *a priori* aucun rapport avec son anémie, c'est qu'elle a été amputée d'une jambe au niveau du genou à la suite d'un accident de voiture, et qu'elle se déplace en fauteuil roulant.

Nous avons aussi remarqué qu'elle passe un temps fou aux toilettes. Le professeur Coppo mouline ces maigres informations et nous indique la marche à suivre : la prochaine fois que cette femme se rend aux toilettes, nous devons faire une radiographie de sa jambe de façon imprévue. Cette demande nous laisse extrêmement perplexes, car nous ne voyons vraiment pas le rapport avec son anémie. Mais nous nous exécutons. Lorsque nous regardons les films, nous découvrons que cette patiente a une aiguille plantée dans son moignon. Elle reste un long moment aux toilettes parce qu'elle se saigne en cachette ! Pourquoi le professeur a-t-il demandé, d'emblée, cet examen ? Comment a-t-il compris que la pathologie était d'origine psychiatrique ?

Je suis en proie à la même perplexité le jour où un homme de trente-cinq ans se présente avec une grave maladie du foie. Une affection chronique, active, qui risque de se transformer en cirrhose, donc en cancer. À quoi celle-ci est-elle due ? Pas à l'alcool, il ne boit pas. Pas à une hépatite virale non plus, il n'y en a pas trace dans les examens commandés. Bref, mes collègues et moi-même sommes perdus, incapables de poser un diagnostic. Le professeur demande à ce patient où il vit. « Dans un village », répond le malade, évasif. Le professeur insiste : « Qu'y a-t-il autour de votre maison ? Des usines ? » Des usines, oui. Quelles usines ? Le pot aux roses est découvert.

Une fois encore, Mario Coppo a vu juste : cet homme vit à côté d'une distillerie et respire des vapeurs d'alcool toute la journée, ce qui a suffi à endommager sérieusement son foie à cause de son hypersensibilité. Le professeur l'a donc convaincu de déménager. Nous avons de nouveau examiné cet homme quelques années plus tard, il avait guéri de sa maladie du foie et se portait très bien.

Coppo, un grand clinicien à l'œuvre.

Un dimanche soir, j'ai le plaisir d'accueillir mon propre père dans la clinique. Directeur d'une banque, papa se voit proposer pour la première fois, alors qu'il a soixante-six ans, un check-up payé par son employeur dans la meilleure clinique de Modène, celle où je travaille.

Le lundi soir, je suis catastrophée. La radiographie de l'estomac n'est pas satisfaisante. Le radiologue, très expérimenté, me montre sur les clichés la muqueuse de l'estomac, qui est lisse alors qu'elle devrait présenter des plis. Je n'ai jamais été confrontée à un tel cas de figure, mais mon confrère m'explique qu'il traduit la présence d'un cancer très rare, la linite plastique. Il en a reconnu les caractéristiques. Il me précise qu'il s'agit d'une forme particulièrement maligne. J'encaisse difficilement cette nouvelle. Je demande donc un rendez-vous au professeur pour explorer avec lui les ripostes possibles. Le Maestro veut d'abord examiner mon père. Puis il m'indique que nous disposons d'informations insuffisantes pour poser un diagnostic, qu'il ne faut pas baisser les bras, mais au contraire pratiquer dès le lendemain une gastroscopie et une biopsie en urgence pour en savoir plus. Résultat de la nouvelle exploration : il n'y a rien, pas la moindre trace de tumeur.

Le radiologue est très expérimenté et connu pour sa grande compétence, et il a été formel sur le diagnostic et le pronostic défavorable concernant mon père. Mais le Maestro n'a pas trouvé, en l'examinant, les signes objectifs d'un cancer si violent. En attaquant tout l'estomac, le cancer dit « linite plastique » empêche la digestion et l'absorption des aliments, ce qui se traduit par des signes visibles de carence nutritionnelle, comme la peau très fine, pâle, et des muscles hypotrophiques, c'est-à-dire affaiblis. De plus, les malades, bien interrogés, disent qu'ils n'arrivent plus à digérer certains aliments comme la viande. Mon père, m'explique par la suite le Maestro, n'avait aucun de ces signes. Il fallait alors vérifier le résultat radiologique car le bon diagnostic ne peut être obtenu que par l'examen global du patient.

C'est un cas si rare qu'il a été ensuite présenté et discuté dans plusieurs congrès de médecine. Mon père présente une hypersensibilité au sulfate de baryum, une substance opaque aux rayons X, qui est donc utilisée comme produit de contraste lors des examens radiographiques de la zone gastro-intestinale. Dès que sa muqueuse a été mise en contact avec le baryum, elle s'est rétractée pour donner une image comparable à celle que provoque la linite plastique.

Le corps joue des tours, parfois.

J'ai été témoin à plusieurs reprises de la révision par le professeur Coppo de diagnostics considérés comme acquis : un patient admis à la clinique avec un prétendu cancer du foie, par exemple, se révèle souffrir d'un kyste ou d'une malformation bénigne. Coppo examine vraiment les malades de la tête aux pieds : la peau, les cheveux, les poils, le fond de l'œil... De ce fait, quand l'un d'entre eux présente une tumeur importante, mais que le reste des signes cliniques n'est pas alarmant, le professeur relève tout de suite la contradiction et essaie de l'expliquer. Il nous apprend à combiner la connaissance scientifique, lui qui lit tous les jours le *New England Journal of Medicine*, avec l'expérience clinique, des qualités d'observation exceptionnelles, une capacité hors norme à interroger le malade, à examiner son corps et à regarder au-delà pour déceler des aspects psychologiques potentiellement impliqués dans les symptômes. D'une certaine manière, il m'a appris à exercer la médecine clinique comme un métier de détective qui doit utiliser tous ses sens pour résoudre l'énigme à laquelle il est confronté.

1. Abelson Murine Leukemia Virus.

8

Un livre et un mariage

L'exercice de la médecine apprend à rester humble en toutes circonstances. Si on croit savoir parce qu'on a beaucoup étudié, il faut admettre que la vie garde ses mystères et a toujours le dernier mot. J'ai ainsi soigné un patient qui a survécu pendant quinze ans à un cancer du pancréas, pourtant terriblement malin et réputé mortel à très court terme parce qu'il est pratiquement inopérable, qu'il demeure indétectable pendant très longtemps et ne se révèle qu'au tout dernier stade, quand les métastases ont eu le temps de se répandre dans l'organisme. Pourquoi cette rémission de quinze ans, véritablement exceptionnelle ? Mystère !

Une femme en âge de procréer arrive un jour dans la clinique où je travaille avec le professeur Coppo ; au comble du désespoir, elle ne peut pas avoir d'enfants. Elle a fait la tournée des médecins en Italie et même à l'étranger. La seule anomalie qui a été diagnostiquée est une pathologie du foie avancée. Le rapport avec sa stérilité ? Cette maladie du foie l'empêche de fabriquer correctement les protéines. Mais personne n'a su expliquer l'origine de cette pathologie qui rejaillit sur l'ensemble de son organisme. La patiente est sous traitement mais son état ne s'améliore pas. Quand elle arrive dans notre clinique, nous décidons de ne pas limiter nos investigations au foie mais au contraire de procéder à un examen global. Et nous découvrons qu'elle souffre aussi d'un problème cardiaque au niveau d'une valve. Et que celui-ci est à l'origine de sa maladie du foie donc de sa stérilité. Pour faire simple, disons que le cœur n'arrive pas à évacuer suffisamment le sang, qui s'accumule en amont jusqu'au foie. Lequel, engorgé de sang, ne peut plus fonctionner. Résultat : c'est en soignant la pathologie cardiaque que nous avons pu résoudre tous les autres problèmes, et que cette femme a pu devenir mère. Elle ne savait comment remercier le

professeur Coppo, le seul qui avait compris l'origine de l'engrenage qui faisait son malheur.

L'équation dans son ensemble

C'est une règle intangible que j'ai retenue du Maestro : regarder une partie seulement de l'équation fait perdre la vue d'ensemble et induit en erreur. Une maladie de Crohn, très invalidante, ne doit pas conduire à examiner seulement l'intestin ou même l'ensemble du système digestif, car elle peut provenir d'un stress du système nerveux central. Plus généralement, il existe un lien certain entre les maladies de l'intestin et les affections d'ordre psychologique. De là à dire que le cancer, engendré par un dysfonctionnement grave des cellules, peut provenir, du moins parfois, de la façon de vivre et d'être, ainsi que des stress du quotidien, il y a un pas important que je ne peux pas franchir. Les études, dans ce domaine complexe, ne sont pas encore conclusives. Elles sont en effet difficilement informatives à cause de la grande fréquence à la fois de la maladie tumorale et des souffrances psychologiques. La relation de cause à effet est donc difficile à démontrer. De plus, lorsqu'on souffre d'une prédisposition génétique au cancer, il ne suffit pas de mener une vie heureuse et sereine pour échapper à cette fatalité. De même, si l'on est irradié très fortement comme à Fukushima, aucune béatitude ne pourra compenser le dommage occasionné. Donc, une fois encore, il est nécessaire de rester humble et de ne pas généraliser.

Comme le préconisait à longueur de temps le professeur Coppo, le médecin doit observer beaucoup. Mais malgré tous ses efforts, il n'est pas assuré de poser le bon diagnostic, et d'anticiper l'évolution de la maladie.

Lui-même n'était que très rarement confronté à ce dilemme, tant ses diagnostics et ses intuitions étaient justes. Pouvoir le suivre dans cette quête d'excellence et ce souci permanent d'aider les patients fut pour moi un vrai bonheur.

Un livre pour transmettre

Je n'étais évidemment pas la seule à révéler ce clinicien d'exception. Il n'est pas difficile de comprendre pourquoi le Maestro était profondément respecté de tous, et quasiment vénéré par les patients. Mais était-il aimé de son entourage ? Je ne le crois pas. Il faisait bien trop peur. Ses collaborateurs savaient qu'il pouvait sauver des vies mais aussi « tuer » les médecins qu'il estimait ne pas être à la hauteur de leur mission.

Inflexible avec ses subordonnés, sans pitié pour ses adversaires, il était également réputé pour sa moralité et insensibilité aux femmes. Les histoires les plus terribles couraient sur ce sujet à Modène. Des collaboratrices, des étudiantes, des patientes même étaient tombées amoureuses de lui. Je ne peux que les comprendre, le Maestro était intellectuellement irrésistible. On racontait que leur coup de foudre pour le grand professeur les avait conduites au bord de la folie ou au cœur de la dépression. On m'avait dit qu'une spécialiste de la clinique universitaire qui avait renoncé à fonder une famille pour se dédier entièrement à son travail l'avait, paraît-il, éperdument aimé sans être payée de retour et avait fini par se suicider en s'empoisonnant au cyanure.

Le Maestro était très courtisé mais ne daignait distinguer aucune des nombreuses femmes qui se pâmaient à ses pieds.

Toutes ces rumeurs auraient dû me pousser à fuir, ou du moins à garder mes distances, mais, pour une raison que je ne m'explique pas, je n'ai jamais eu peur. Mieux : au fil des années, je me suis rapprochée du Maestro et de sa famille. Un soir, après une journée aussi dense que les autres dans la clinique privée, le professeur Coppo lance à la cantonade : « Je pars demain pour le congrès scientifique qui a lieu à Vérone avec Pietro. [Pietro était son chauffeur.] Si quelqu'un veut profiter du voyage, il y a deux places libres dans la voiture. » Je suis la seule à me porter volontaire, puisque les autres sont intimidés. Pendant tout le trajet, nous parlons de nos familles respectives. J'évoque ma sœur aînée Mariarita, professeure de latin et de grec ancien à l'université de Bologne, et nos amis communs hellénistes, latinistes et philosophes.

Ces moments de conversation privilégiée ont changé mes rapports avec le Maestro, que j'ai continué de fréquenter même après avoir quitté la clinique privée qu'il dirigeait et l'université de Modène pour rejoindre le poste universitaire que j'avais décroché à L'Aquila,

dans les Abruzzes. Il m'arrivait d'organiser des rencontres entre ma sœur, ses amis passionnés de disciplines humanistes et le professeur Coppo. Nous étions tous captivés par le même sujet : l'être humain dans toutes ses dimensions, avec ses forces et ses faiblesses, plus humain que jamais quand il est malade donc affaibli et éventuellement confronté à la perspective de la mort.

La médecine, comme les textes classiques, offre cette possibilité d'être au plus près de la condition humaine. Les conversations entre éminents spécialistes de disciplines différentes, qui concernent tout à la fois la médecine, la philosophie et l'histoire de l'humanité, étaient plus que passionnantes. Même les différences d'âge étaient abolies. Je pense qu'à cette époque le professeur Coppo s'est senti moins seul parce qu'il communiait, avec nous, dans cet amour de la littérature, de l'histoire, de la philosophie et de la science.

J'étais obsédée par l'idée de la transmission de son savoir. Et je ne supportais pas l'idée que toute l'expérience, tout le génie clinique du Maestro disparaissent un jour à jamais. Je voulais qu'il écrive un livre destiné aux médecins du futur, un ouvrage qui transmette son savoir-faire pour interroger les patients et être en mesure de mieux les soigner. De son côté, le professeur Coppo avait, lui aussi, une idée fixe me concernant : il voulait que je me marie et que j'aie des enfants. Nous riions tous les deux ensemble de nos obsessions respectives, mais chacun de nous était en vérité très sérieux et très déterminé.

Je suis la première à l'avoir emporté. J'ai développé une stratégie pour l'inciter à écrire : je lui suggérais de m'envoyer les chapitres un par un, pour que j'en fasse la relecture. Je m'assurais ainsi qu'il se mettait régulièrement à sa table de travail pour accomplir ses travaux d'écriture. Il m'a demandé d'écrire le chapitre consacré à l'hématologie, ma spécialité, ce qui fut pour moi un grand honneur. Ce livre, paru en 1987 sous le titre *Metodologia diagnostica. Principi di semantica clinica*¹, a été un manuel de référence pour les étudiants en médecine de l'époque. Mon objectif était atteint : le savoir du professeur Coppo ne tomberait pas aux oubliettes.

Le Maestro m'a fait découvrir le vrai trésor que renferme le métier de médecin, qui exige un exercice de compréhension globale de l'être humain. Chaque malade nous permet de progresser, d'en apprendre davantage. C'est à chacun d'eux que nous devons la connaissance la plus pointue que l'on peut acquérir, à condition, bien entendu, de se tenir informé des dernières découvertes scientifiques. C'est en tout cas cette pulsion permanente vers le progrès et l'excellence, dans la connaissance théorique comme dans la clinique, que je souhaitais voir immortalisée dans un livre.

Mais à peine les premiers exemplaires sont-ils sortis de l'imprimerie que le professeur Coppo m'en envoie une copie avec ce petit mot : « Maintenant, c'est à vous, docteur Paterlini. »

Ma part du contrat

Le message est clair mais je ne veux pas l'entendre. Me marier ? Le défi me semble impossible à relever. À vrai dire, je suis très courtisée car rien, me semble-t-il, n'attire davantage les hommes que le fait que l'on ne s'intéresse pas à eux. Parmi les prétendants éventuels : un ingénieur de renom qui habite le même immeuble que moi. Cet homme divorcé me fait une cour assidue et possède toutes les qualités du monde, à commencer par l'honnêteté. Quitte à se marier, il me semble donc représenter le choix le plus raisonnable et le plus sûr.

J'accepte donc sa demande en mariage. Il accomplit toutes les formalités nécessaires, mais par deux fois je reporte la cérémonie à la dernière minute. Je redoute que cette union n'entrave mes recherches et mon travail auprès des patients.

Peu de temps après mon second refus, je pars à Paris faire un stage de biologie moléculaire dans l'équipe du professeur Bréchet. Cette discipline en est alors à ses balbutiements et le professeur Bréchet se situe à l'avant-garde des recherches. Son équipe est parmi les pionnières en biologie moléculaire. Et là, quelque chose d'inexplicable se produit. Je tombe amoureuse de ce Français, de ce médecin et scientifique de haut niveau. Un amour impossible puisque l'objet de ma flamme est marié et père de trois enfants.

Je me dois de rentrer en Italie, de me marier et de me dédier à mes patients. J'épouse donc l'Italien, comme Ulysse avait décidé de se faire attacher au mât de son navire pour résister au chant des sirènes.

Cela dit, j'ai tout prévu pour éviter que ma vie ne dévie de ses objectifs. Mon époux accepte de s'engager à ne pas entraver ma mission de médecin et de scientifique, à ne pas m'obliger à vivre auprès de lui et à avoir des enfants.

La cérémonie a lieu en octobre 1987, quatre mois après que j'ai commencé mon stage de biologie moléculaire à Paris. Mes parents, pourtant très traditionnels, doivent sentir que je tente d'obéir à la raison au lieu d'écouter mon cœur, car ils refusent d'y assister et obligent ma sœur à en faire autant. Ils ont trouvé une excuse en or : mon futur mari est divorcé. Je me marie donc à la mairie de Modène en l'absence de ma famille, avec pour témoins le professeur Coppo et une amie.

J'ai tenu mon engagement envers le Maestro mais j'ai la tête

ailleurs. Les rencontres avec les patients qui survivent de façon inexplicable à des pathologies jugées mortelles dans des délais très brefs m'ont beaucoup intriguée. Elles prouvent qu'il y a des raisons d'espérer, des pistes à suivre, des problématiques à creuser pour tuer le cancer.

L'une de ces voies prometteuses, c'est la biologie moléculaire pour laquelle je me suis prise de passion. Cette discipline va contribuer à changer ma vie et à façonner mes recherches pour les décennies à venir.

1. Aux éditions Piccin-Nuova Libreria, 1987.

9

La traversée des Alpes

Au milieu des années 80, je réussis à quitter l'université de L'Aquila pour occuper un poste à l'université de Bologne, ce qui est un exploit vu le nombre de candidats en lice. Je pourrais m'en contenter : j'exerce une activité de praticien hospitalier qui m'offre un contact privilégié avec les patients, ce que j'ai recherché depuis les premiers temps de ma vocation ; et je poursuis mes travaux de recherche en hématologie et en oncologie. Mais sur ce dernier front, je ressens une frustration croissante : ces recherches ne peuvent bénéficier des derniers progrès de la science, au premier rang desquels la biologie moléculaire, discipline alors pratiquement inexistante dans les laboratoires italiens où je travaillais.

Depuis que j'ai entendu ce cours sur le chromosome « Philadelphie », je pressens que la maîtrise de ce nouvel outil que représente la biologie moléculaire est indispensable pour ce qui devient chaque jour un peu plus le but de mon existence : tuer le cancer.

Quand on pense cancer, pourtant, on pense souvent chirurgie, surtout à cette époque. Mais voilà : la chirurgie ne m'a jamais attirée. Pourquoi ? Parce que, pour qu'elle soit efficace, il faut que le cancer ne soit pas trop avancé. Les progrès de la chirurgie peuvent aider à mieux opérer, à réduire les complications, mais la chirurgie elle-même ne peut pas empêcher la diffusion du cancer si elle est utilisée trop tard. Si l'on veut à tout prix vaincre le cancer, il faut donc suivre un autre chemin. Mon rêve a toujours été de trouver la voie pour bloquer le cancer et l'empêcher de progresser. Pour atteindre ce but, il fallait lire, étudier, comprendre le cancer pour trouver le bon angle d'attaque.

Une piste révolutionnaire

Alors que je poursuis mes recherches à Bologne, j'apprends qu'un jeune collègue de Modène est allé en France travailler dans l'équipe de Christian Bréchet pour s'initier à la biologie moléculaire. Les applications cliniques de cette discipline, aujourd'hui très nombreuses, en sont alors à leurs débuts. Je lis avec passion les rares articles publiés sur le sujet, mais je ne peux pas me représenter à quoi ressemblent les expériences décrites, des processus lourds et complexes qui durent des semaines, bien plus que tout ce que j'ai pratiqué en recherche jusqu'à présent. Ces premières publications concernent notamment les leucémies, dont, comme on l'a vu, les cellules tumorales résident dans le sang et peuvent donc être prélevées pour être étudiées plus facilement – et de façon répétée tout au long de la maladie – que celles des cancers solides, qui sont pourtant les plus fréquents, mais pour lesquels il n'est pas envisageable de pratiquer une biopsie une fois par semaine pour comprendre comment la maladie progresse et se diffuse.

En quoi consiste la biologie moléculaire ? Située au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, son objet est la compréhension des mécanismes de la cellule à l'échelon de la molécule, c'est-à-dire de la plus petite quantité de matière possédant les caractéristiques de la substance considérée. Elle s'intéresse aux molécules porteuses du message héréditaire (ADN, ARN), dont elle étudie la structure, la synthèse, la fonction et, éventuellement, les altérations ou mutations génétiques.

Les premiers travaux effectués dans ce domaine ont permis de comprendre ce qu'est un oncogène, autrement dit un gène contenu dans nos cellules, qui en régule la croissance mais qui a connu une modification qui le rend suractif en permanence, suractivité favorisant la prolifération cellulaire donc la survenue d'une tumeur. La prolifération cellulaire ressemble alors à une voiture dont l'accélérateur serait tout le temps enclenché, au lieu de l'être seulement en cas de besoin.

Les premières études consacrées aux oncogènes remontent en vérité à 1928. J'avais découvert, pendant les cours du professeur Coppo, comment des chercheurs avaient injecté à des poulets des virus connus pour générer des cancers. Les chercheurs avaient découvert des virus oncogènes rapides qui avaient la capacité de rendre les poulets cancéreux en l'espace de quelques jours, et des virus oncogènes « lents » qui déterminaient l'apparition d'un cancer

en quelques mois. Ce qui était troublant, c'était que certains virus généraient très vite des tumeurs tandis que d'autres non, alors qu'ils provenaient tous de la même souche.

Quand, plusieurs décennies plus tard, les techniques d'analyse de l'ADN ont été disponibles, des équipes ont extrait l'ADN de chacun de ces virus, puis ont cherché d'éventuelles différences. Celles-ci étaient infimes : un bout de gène qui se trouvait dans les premiers (tumorigènes) et pas dans les seconds (bénins). Les chercheurs qui ont commencé à étudier le gène du virus oncogène rapide ont été confrontés à une énorme surprise : ils ont constaté que le gène muté porté par le virus ne provenait pas de celui-ci mais de cellules eucaryotes, c'est-à-dire de cellules dotées d'un noyau, comme celles qui composent le corps humain et la plupart des êtres vivants, y compris les plantes et les animaux.

Selon la manière dont l'ADN est structuré, il est en effet possible de déterminer s'il provient de virus, de bactéries, ou de cellules eucaryotes. Les équipes de recherche ont constaté que le gène modifié était issu d'une cellule eucaryote, et non d'un virus ou d'une bactérie, qui n'ont pas de noyau.

Comment un gène d'une cellule eucaryote avait-il pu se retrouver là ? Comme je l'ai déjà rappelé, un virus n'est pas capable de fabriquer seul toutes les protéines qui lui servent à se reproduire. Il a donc besoin pour ça de la machinerie cellulaire. Si la cellule qu'il infeste ne produit pas de protéines, le virus attend son heure.

Une cellule qui prolifère est une aubaine pour le virus, car elle se comporte comme une usine en pleine activité de fabrication continue. Le virus peut donc l'utiliser comme productrice de ses propres protéines. Il a ainsi tout intérêt à ce que la cellule se reproduise le plus possible. Il y a des gènes dans la cellule qui sont là pour activer la prolifération cellulaire, en particulier quand celle-ci est stimulée. Le virus est entré dans la cellule, s'est inséré dans l'ADN de celle-ci à côté d'un gène qui contrôle sa prolifération, gène qu'il a activé pour pousser la cellule à proliférer. Il a ainsi obtenu rapidement la fabrication des protéines qui servent à former des virions (ses descendants) et est parvenu à placer dans le génome de ses descendants un bout de l'ADN de la cellule infectée, qui est justement celui qui l'incite à proliférer. Ces virions, qui portent dans leur génome le gène activé qui fait proliférer les cellules, déclenchent une prolifération cellulaire dès qu'ils infectent une cellule. Le cancer se développe alors chez l'animal deux ou trois jours après son infection par le virus oncogène rapide. C'est une mécanique, un scénario extraordinaire.

C'est ainsi que les chercheurs ont découvert que le gène qui

détermine chez l'animal infecté l'apparition rapide d'un cancer n'est rien d'autre qu'un gène capable de faire proliférer les cellules et qui est muté et donc toujours activé, sans aucun contrôle. Ce gène de la prolifération cellulaire, on l'appelle « oncogène ».

Et comment agissent alors les virus oncogènes lents ? Ils agissent en partie comme les rapides : ils sont capables d'insérer leur génome à côté d'un gène qui contrôle la prolifération cellulaire et de l'activer pour pousser la cellule à la prolifération. En revanche, ils ne sont pas capables de « kidnapper » le gène pour l'intégrer dans le génome des virions qui composent leur descendance. Leur action est donc plus lente.

Apprivoiser l'ADN et l'ARN

Les premiers travaux qui ont utilisé la biologie moléculaire pour étudier les oncogènes dans les leucémies ont été publiés dans les années 80. On arrivait enfin à comprendre les dérèglements cellulaires qui avaient permis à la leucémie de se développer. Je lisais les articles scientifiques mais je n'avais pas directement accès aux travaux de laboratoire car les expériences en biologie moléculaire sont extrêmement complexes. À l'époque, la majeure partie des laboratoires qui les pratiquaient opéraient dans le vaste champ de la recherche fondamentale, alors que je voulais me consacrer à la biologie moléculaire appliquée à la clinique. Pour faire reculer le cancer, il me fallait comprendre ce qui détermine son développement chez l'homme. C'est pour cette raison que je suis venue en France, où se trouvait un des premiers groupes de recherche en biologie moléculaire appliquée à la clinique, composé de chercheurs de grand talent guidés par Christian Bréchet, qui allait devenir mon mari. À l'époque, il cherchait, avec son équipe, à comprendre comment le virus de l'hépatite B parvient à déterminer l'apparition d'un cancer du foie.

La biologie moléculaire, qui a révolutionné la recherche médicale en s'intéressant aux acides nucléiques, l'ADN et l'ARN, permet de répondre à ces questions : comment ce gouvernement des cellules fonctionne-t-il ? Que se passe-t-il dans cette centrale de commande qu'est l'ADN, support de notre patrimoine génétique ? Comment celle-ci transmet-elle ses ordres à ses nombreux sujets, parmi lesquels les protéines, qui sont les équivalents des ouvriers dans cette usine qu'est le corps humain ?

Cette discipline permet de voyager à l'intérieur de la cellule, d'y prélever de l'ADN et de l'étudier. Mais ce genre d'expédition ne s'improvise pas. Elle nécessite une solide initiation.

Je dis toujours que je suis tombée amoureuse du père de mes deux fils, dont je partage la vie depuis près de trente ans, grâce à un travail scientifique qu'il a publié dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* en 1995¹. Les études de Christian Bréchet ont montré, grâce à la biologie moléculaire, que l'ADN du virus de l'hépatite B peut s'intégrer dans l'ADN des cellules du foie de façon à modifier certains gènes qui le composent pour les transformer en oncogènes. Quand je commence à m'y intéresser de près, ces mécanismes sont déjà connus chez l'animal, mais jamais démontrés chez l'homme. Ces résultats de Christian Bréchet suscitent des

réactions incroyables et de vives critiques, en particulier de la part de concurrents américains qui développent au même moment d'autres hypothèses pour expliquer l'apparition du cancer du foie et voient d'un très mauvais œil ces publications d'une équipe française qui rendent toutes leurs intuitions caduques.

La lecture de ce papier m'incite à contacter le docteur Bréchet, que je ne connais pas. Je prends donc ma plus belle plume pour lui écrire, en français puisque j'ai appris cette langue au lycée. Je lui demande un rendez-vous et lui fais part de mon souhait de venir travailler dans son équipe.

J'ai la joie de recevoir une réponse positive.

Me voici à Paris. La première chose que j'apprends, dans le laboratoire dirigé par le docteur Bréchet, c'est à extraire l'ADN. Il existe aujourd'hui des kits commerciaux qui permettent de réaliser cette opération grâce à des réactifs prêts à l'emploi, un peu comme une mallette du parfait petit biologiste. Mais, à la fin des années 80, c'est toute une histoire. L'opération ne demande pas moins de plusieurs journées, à l'issue desquelles on obtient un liquide transparent avec un nuage suspendu dans un tube à essai. Ce voile blanc, très évocateur, très poétique, est appelé « la méduse » par les chercheurs. Il est caractéristique de l'ADN.

Pour l'extraction, on utilise alors des centrifugeuses, des broyeurs à azote liquide, du phénol, du chloroforme et surtout des connaissances. Cet équipement permet de capturer la molécule. C'est la première étape d'un long processus. Ensuite, il convient de visiter cette molécule, d'examiner les briques qui la composent pour vérifier si elles sont normales.

Les outils opérationnels qui permettent de bricoler cette molécule sont les enzymes, des protéines qui parviennent à couper ou à coller des morceaux d'ADN là où l'on souhaite les étudier. Le mode d'emploi résulte de la connaissance de la structure de l'ADN et de l'avancement des techniques de séquençage, encore imparfaites et très longues puisque, à cette époque, le génome n'est pas entièrement séquencé. Mais il est déjà possible d'en décrypter une partie.

Cette immense source de progrès scientifique a été générée par quelques grands découvreurs comme le biologiste américain Jim Watson et le physicien britannique Francis Crick. Ils sont âgés respectivement de vingt-quatre et trente-six ans quand ils publient, le 25 avril 1953, un article dans la célèbre revue *Nature*. Ce texte de deux pages, accompagné d'une seule illustration, décrit pour la première fois la structure de l'ADN et explique comment cette

molécule présente dans chaque cellule du corps humain permet à celle-ci de se dupliquer. Ils seront couronnés par le prix Nobel de médecine en 1962. Trois ans plus tard, en 1965, c'est le biologiste français Jacques Monod qui est distingué, avec ses collègues François Jacob et André Lwoff, par l'Académie des sciences de Suède. Cet ancien résistant a mis en évidence le rôle de l'ARN messager, molécule qui sert de courroie de transmission entre l'ADN et les protéines, entre la tour de contrôle et les ouvriers.

C'est, j'en suis sûre, en apprenant à mieux connaître, à mieux observer l'ADN et l'ARN, que je pourrai comprendre comment le cancer se développe, condition nécessaire pour mieux le combattre. Je mets à profit chacune de mes journées parisiennes pour approfondir mes connaissances et accumuler ainsi des armes supplémentaires contre le tueur en série.

Christian Bréchet et son équipe travaillent surtout sur l'hépatite virale B et sur son lien avec le cancer du foie, lien que l'on connaît depuis une vingtaine d'années. Et on vient de découvrir que ce cancer – comme tous les autres d'ailleurs – est une maladie de l'ADN, puisqu'on a trouvé, dans les analyses des tumeurs, des gènes qui avaient muté pour devenir des oncogènes, impliquant donc fatalement l'ADN. Comment un virus peut-il se trouver à l'origine d'un cancer qui se développe chez l'homme, alors que ce même cancer est une maladie de l'ADN ? Il était très troublant d'accepter chez l'homme le concept qui venait d'être démontré chez l'animal que le cancer peut être une maladie virale.

Cette question occupe mes jours et mes nuits. Après mon stage, alors que je dois retourner à mon poste à l'université en Italie et à mon mari ingénieur, le destin en décide autrement. Je ne pourrai pas répondre à l'énigme sur le cancer, le virus et l'ADN, si je ne reste pas à Paris. Une ville où me retiennent aussi mes sentiments croissants pour Christian Bréchet... En l'espace de quelques mois, ma vie change de chemin. Je divorce, me remarie et me plonge dans la recherche.

Mon principal sujet d'étude se résume alors à une question : comment le virus qui s'intègre dans le génome des cellules du foie parvient-il à déterminer un cancer ? Pour avancer plus vite, une technique révolutionnaire vient à mon secours : la PCR (*polymerase chain reaction* ou « réaction en chaîne par polymérase »). Cette méthode d'amplification génétique *in vitro* permet de copier à plusieurs millions d'exemplaires une séquence d'ADN ou d'ARN. La multiplication peut, qui plus est, s'effectuer à partir d'une très faible quantité d'ADN.

Grâce à cette « photocopieuse moléculaire », je parviens à

démontrer, avec Christian Bréchet et d'autres membres de l'équipe, que même les sujets qui semblent guéris du virus de l'hépatite continuent d'avoir son ADN présent dans leur foie tumoral. Le résultat de cette recherche est publié dans le *New England Journal of Medicine* ².

Je travaille alors sur les mécanismes qui permettent à l'ADN viral de déclencher le cancer. Les travaux que je réalise dans l'équipe dirigée par Christian Bréchet contribuent à démontrer que le virus de l'hépatite B détermine l'apparition du cancer du foie avec un mécanisme très similaire à celui utilisé par les virus oncogènes lents chez l'animal.

Je sais que, pour mener une guerre juste et victorieuse, il convient de bien connaître l'ennemi...

1. Bréchet C. et *al.*, « Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen », *New England Journal of medicine*, 1985, 312 : 270-6.

2. Patertini P. et *al.*, « Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen », *New England Journal Medicine*, 1990, 323 : 80-5.

10

Connaître l'ennemi

Pour combattre un ennemi, il est nécessaire de le connaître le plus intimement possible : guetter ses habitudes, détecter ses forces et ses faiblesses, évaluer ses qualités et ses défauts, en savoir le plus possible sur son mode opératoire et sur les armes dont il dispose.

Pour tuer le cancer, c'est la même chose. Mais la tâche est immense parce que l'adversaire est multiforme. Pire, il revêt au gré des circonstances des déguisements différents. Alors que l'on croit l'avoir identifié, il change de forme et de nature. Une infime mutation et le traitement que l'on croyait infaillible n'a plus le moindre effet sur lui. C'est un peu comme si, dès que la police diffusait le signalement d'un malfaiteur, celui-ci changeait complètement d'apparence.

Pour compliquer encore un peu plus l'équation, il existe presque autant de cancers qu'il y a de patients. Chaque cas est différent, mais les progrès de la biologie moléculaire et de la génétique permettent d'affiner chaque jour un peu plus le portrait-robot.

Portrait du tueur en série

La grande certitude acquise ces dernières années, c'est que le cancer provient toujours d'une altération de certains gènes. Cette altération peut être héréditaire, transmise par l'un des parents qui en est lui-même porteur, auquel cas la probabilité de développer un cancer est plus élevée. Elle peut aussi être accidentelle, et résulter d'une mutation survenue après la naissance.

Pour décrypter le comportement de l'ennemi, comme un profileur le ferait pour un tueur en série, il est nécessaire de connaître le théâtre des opérations, qui n'est autre que le corps humain. Celui-ci est composé, en moyenne, de 30 000 milliards de cellules comportant chacune un noyau. Ce noyau renferme l'ensemble de l'information génétique de chaque individu, information contenue dans les chromosomes.

Ces chromosomes sont faits d'ADN qui constitue le code génétique propre à chaque être vivant. L'ADN porte environ 25 000 gènes, répartis sur 46 chromosomes répartis en 23 paires, chacune constituée d'un chromosome d'origine maternelle, d'un autre d'origine paternelle pour un total de deux mètres de longueur dans chaque cellule ! Il est présent dans toutes les cellules du corps humain et contient le « plan détaillé » du fonctionnement de l'organisme.

La cellule est l'unité de base de la vie, le plus petit élément vivant, lui-même constitué de molécules – dont celle d'ADN est la plus fondamentale. La cellule naît, se nourrit, produit des déchets, se reproduit, meurt et parfois même se suicide. Elle ne parle pas mais sait très bien envoyer des messages et en recevoir. La cellule a une vie sociale. Son bien-être, comme celui de chacun d'entre nous, dépend de la qualité de son entourage et des relations qu'elle entretient avec lui.

Animal social, la cellule est destinée à se spécialiser puis à se regrouper avec ses semblables pour former un organe tel que le foie, le poumon, le rein, le sein ou la prostate. Selon l'organe auquel elles appartiennent, les cellules qui constituent l'organisme utilisent différemment le même code génétique. Ce code matérialisé par l'ADN est présent et identique dans le noyau de chaque cellule. Il en constitue en quelque sorte le centre de commandement. À l'intérieur de la cellule s'exercent divers métiers dont les travailleurs s'appellent les protéines. Celles-ci sont différentes dans les cellules

des différents organes car chacun a des fonctions propres. Pour transmettre ses ordres aux protéines, l'ADN dispose de messagers appelés ARN ou encore « transcrits », différents eux aussi en fonction des organes. Ce sont eux qui codent les protéines pour qu'elles remplissent la mission qui leur a été assignée par l'ADN : protéger, catalyser, transporter, couper, mettre en contact, activer, désactiver, proliférer... Par exemple, l'hémoglobine est la protéine qui sert à transporter l'oxygène dans le sang ; l'actine et la myosine ont pour objectif de contracter les muscles. Ces protéines interagissent également entre elles pour accomplir des tâches plus complexes.

La bonne santé d'un organe dépend de la discipline qui règne en son sein. Si une cellule ne suit plus les règles sociales de la communauté à laquelle elle appartient, mais que, au contraire, elle prolifère de façon anarchique, une masse tumorale cancéreuse commence à se former.

Mais qu'est-ce qui pousse une cellule à proliférer anormalement, au lieu de suivre consciencieusement les messages envoyés par son centre de commandement, qui prévoit une reproduction contrôlée et nécessaire à notre survie ? Une anomalie génétique peut perturber la fabrication des protéines qui stimulent la prolifération cellulaire, elles envoient alors des ordres erronés, par exemple celui de fonctionner sans interruption. Des recherches récentes ont toutefois prouvé qu'une cellule ne peut devenir tumorale toute seule. Tel un dictateur qui a besoin du soutien de son état-major pour réussir un coup d'État ou une invasion, elle doit parvenir à coopter son environnement. Elle envoie des signaux pour convertir celui-ci à ses objectifs mais ne réussit pas toujours. Une branche de la médecine étudie donc actuellement les mécanismes moléculaires et cellulaires qui permettent à la cellule d'enrôler son environnement dans son projet de tuerie. Une fois connus, ceux-ci pourraient être contrés.

Les connaissances accumulées sur le cancer démentent toutefois déjà de façon formelle deux croyances tenaces le concernant : sa toute-puissance et sa rapidité supposées. D'une part, celui-ci doit franchir de nombreuses barrières pour subsister et se diffuser. Il n'est donc pas invincible. D'autre part, il se développe très lentement. Quand on le dit « foudroyant », il s'agit en fait d'une tumeur non détectée et métastasée qui a grandi et a colonisé l'organisme sans se signaler, sans qu'aucun symptôme ne la trahisse pendant très longtemps.

Le cancer, donc, n'est pas tout-puissant. Bien au contraire, il doit échapper à la vigilance de plusieurs systèmes de sécurité internes à l'organisme pour prendre son autonomie et prospérer. Tout d'abord,

quand les cellules parviennent à s'affranchir de leurs règles de fonctionnement, elles sont programmées pour se suicider. C'est le premier barrage. Il y en a d'autres. Par exemple, quand les cellules commencent à proliférer, elles constituent une masse minuscule qui a besoin de nourriture. Éloignées des vaisseaux sanguins, elles ne trouvent pas d'alimentation et sont normalement condamnées à « mourir de faim ». Pour survivre, elles doivent employer des ruses, des faux-semblants. Par exemple, elles se résolvent à consommer leurs propres organelles. C'est un peu comme si un homme affamé commençait à manger un de ses reins ou un de ses poumons pour survivre. Dans ces conditions extrêmes, les cellules tumorales qui refusent de mourir et d'arrêter de proliférer peuvent acquérir la capacité de stimuler la production de nouveaux vaisseaux – c'est ce qu'on appelle l'angiogenèse.

Régénérées, elles ont alors la force de se détacher de leurs voisines et de s'aventurer dans le sang pour partir explorer le corps humain. C'est pour cette raison que les examens radiographiques ou échographiques portent une grande attention à la vascularisation de la tumeur, signe qu'elle est potentiellement plus offensive.

À ce stade, celle-ci est dite « invasive », capable de diffuser dans le sang des cellules tumorales. Invasive mais non métastatique : elle n'a pas encore réussi à coloniser un nouvel organe pour y installer une autre tumeur, ce qui représente pour elle un nouveau défi.

Des cellules en dessous de tout soupçon

Elle peut d'ailleurs rester longtemps au stade invasif, car les cellules tumorales circulantes (CTC) qu'elle diffuse se retrouvent dans le sang en milieu hostile. Elles sont dans un état comateux, et dans l'impossibilité d'adhérer à d'autres cellules pendant leur voyage dans le sang. Autrement dit, elles n'ont plus aucune vie sociale et survivent difficilement, totalement repliées sur elles-mêmes. D'autant plus que, même en faisant profil bas, leur différence ne peut pas passer inaperçue et risque de réveiller la vigilance du système immunitaire.

Passer d'un organe à un autre représente donc, pour une tumeur cancéreuse, un exploit qui réclame de la chance et du temps. Car une fois parvenues à destination pour former des métastases, les cellules tumorales n'ont toujours pas gagné la partie. Les sentinelles du système immunitaire les repèrent immédiatement comme clandestines indésirables sur l'organe qu'elles tentent de coloniser. Et ce, alors même que ces cellules tumorales circulantes se retrouvent en terrain inconnu : rien, dans ce nouveau monde, ne ressemble à ce qu'elles ont connu dans leur univers d'origine. Pour se faire aussi discrètes que possible, elles passent en « mode survie », se momifient en quelque sorte, pour attendre que les patrouilles immunitaires aient relâché leur surveillance. Dans la plupart des cas, elles mourront avant d'avoir pu se reproduire. Mais, par une série de hasards que la science ne parvient pas encore à expliquer, il arrive qu'elles surmontent tous les obstacles qui se sont dressés successivement devant elles. Si elles réussissent à s'adapter à leur nouveau milieu et à échapper aux attaques du système immunitaire, les cellules tumorales pourront recommencer à proliférer et créer ainsi une métastase.

Certaines recherches essaient de bloquer l'autophagie cellulaire pour tuer les cellules proliférantes avant même qu'elles aient commencé à se diffuser dans l'organisme : rendues incapables de consommer leurs propres organelles, elles seraient trop affaiblies et finiraient par mourir. D'autres recherches s'intéressent à la manière dont la cellule enrôle son entourage. On a compris, par exemple, que la cellule maligne doit inciter les vaisseaux à venir l'irriguer pour lui apporter des nutriments.

Il existe beaucoup d'autres mécanismes par lesquels la cellule interagit avec son environnement. Les travaux sur le système immunitaire, infiniment complexe, tentent de découvrir et de

déjouer les stratagèmes que la cellule utilise pour se cacher, bloquer les attaques du système immunitaire qui visent à son élimination, et se banaliser pour ne pas se faire repérer. L'immunothérapie, qui entend faire en sorte que le système immunitaire s'attaque de façon efficace aux cellules cancéreuses, est une des plus sérieuses pistes de traitement à destination des patients cancéreux pour les années à venir. C'est depuis quelques années le grand sujet de débat lors du congrès annuel de la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO : American Society of Clinical Oncology), le plus grand rassemblement de cliniciens et de chercheurs autour du cancer, à l'échelon mondial. Chaque année, 30 000 chercheurs s'y rencontrent pour prendre connaissance de près de 5 000 études, présentées à la communauté scientifique internationale en l'espace de quelques jours.

Ce champ de recherche qu'est l'immunothérapie des cancers existe depuis vingt ans, mais les découvertes ne se sont accélérées que récemment. Il monopolise désormais l'attention à chaque grand congrès. Dernière avancée en date : la découverte des immuno-modulateurs, qui permettent de débrider le système immunitaire et d'amplifier sa riposte face à la prolifération des cellules tumorales.

Une première idée reçue est donc battue en brèche : le cancer n'est pas un tueur invincible qui frappe de façon foudroyante. C'est au contraire un meurtrier, certes déterminé, mais qui part avec une série de lourds handicaps qui peuvent conduire, lors de plusieurs étapes qui jalonnent son chemin, à sa mise hors d'état de nuire. C'est sur ce constat que se fondent la plupart des travaux de recherche actuels. De même, le cancer n'est jamais vraiment foudroyant et peut donc être combattu avec de grandes chances de succès, surtout s'il est intercepté à un stade précoce de son développement, avant qu'il ait engendré des métastases.

Il existe une autre croyance, elle aussi infondée, qui contribue à faire prospérer la peur : le cancer serait une maladie liée à la modernité, apparu récemment et destiné à s'accroître dans des proportions alarmantes. La réalité est beaucoup plus simple.

Le fait que le nombre de nouveaux cancers diagnostiqués soit plus élevé que par le passé ne signifie pas que ce mal frappera toujours plus largement et plus fortement. Certains cancers sont certes induits par le mode de vie – fumer, boire des quantités importantes d'alcool, s'exposer au soleil sont autant de comportements qui favorisent la survenue d'une tumeur maligne – ou l'environnement – l'emploi de pesticides dans l'agriculture, par exemple, tout comme l'exposition à l'amiante ou aux particules fines en suspension dans l'air lors des épisodes de pollution atmosphérique augmentent

également le risque de développer certains cancers –, mais ce sont surtout deux facteurs qui, en vérité, jouent un rôle déterminant dans la progression du nombre de cancers détectés.

D'une part, l'espérance de vie s'est accrue dans des proportions énormes : au cours des soixante dernières années, les Français ont gagné quatorze ans de vie en moyenne. Or, plus on est vieux, plus on a de risques de développer un cancer car nos défenses immunitaires deviennent moins performantes, de même que les capacités à éliminer les cellules dont l'ADN a muté et à éliminer ces mutations. Longtemps, les gens mouraient trop jeunes pour qu'une tumeur ait le temps de prospérer.

D'autre part, le dépistage s'est développé. Mammo-graphies, tests de frottis vaginal et coloscopies permettent de détecter, à un stade précoce, un cancer qui n'aurait pas été identifié par le passé. Ou plutôt qui aurait été démasqué trop tard, quand la présence de métastases aurait empêché tout traitement capable de vaincre la maladie.

Le diagnostic précoce : une évidence !

Il n'y a pas une manière univoque de lutter contre le cancer, mais une palette de stratégies qui dépendent de la nature de la maladie. Plus les connaissances progressent, plus les traitements de masse sont remplacés par du « sur mesure » : la maladie d'un patient en particulier ne ressemble à aucune autre car chaque cancer est différent.

Plus la science avance et moins il semble envisageable de trouver un traitement général pour éradiquer le cancer. Pourtant, chaque année ou presque, l'industrie pharmaceutique annonce la mise sur le marché de nouveaux médicaments, dont le prix augmente en fonction des efforts et investissements qui ont été nécessaires pour les développer.

Une étude du Bureau national de la recherche économique aux États-Unis (US National Bureau of Economic Research) publiée en 2015 a montré que le prix des traitements anti-cancer a progressé chaque année de 10 % de 1995 à 2013.

Depuis soixante-dix ans, ce sont des centaines de milliards d'euros qui ont été investis dans de nouveaux médicaments anti-cancer. Car ceux de la vieille génération ont un point commun : incapables de détruire uniquement les cellules malignes, ils pratiquent le « *carpet bombing* » et tirent au bazooka sur tout ce qui bouge, plus précisément tout ce qui « prolifère » dans l'organisme, cellules saines et tumorales confondues. Résultat : le patient est terriblement affaibli par le traitement, et son médecin doit arbitrer entre l'augmentation des doses, favorable à l'éradication du cancer, et leur diminution, parfois nécessaire pour éviter que le bombardement généralisé tue le patient.

C'est pourquoi la recherche s'est concentrée sur le développement

de traitements ciblés, qui s'attaquent spécifiquement aux cellules tumorales. La meilleure compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule cancéreuse permet en effet, dans certains cas, de la tuer de façon sélective. Ces thérapies ciblées agissent sur des protéines mutées qui transmettent les signaux ordonnant à la cellule de proliférer, ou encore ceux qui commandent l'angiogenèse, c'est-à-dire la capacité d'irrigation de la cellule tumorale par de nouveaux vaisseaux sanguins... Ainsi, plus les études sur les différents types de cancer avancent et permettent de classer les cancers en sous-types selon les mutations qui sont détectées dans leur ADN, et plus les chercheurs peuvent étudier les protéines fabriquées à partir de ces mutations ainsi que leur rôle sur la prolifération des cellules tumorales et, au final, développer des molécules qui s'opposent à leur effet – comme cela a été le cas pour la mutation « Philadelphie » et le Glivec qui est capable de contrer son action.

Inflation galopante

L'un des problèmes qui préoccupent nombre d'oncologues est que ces traitements coûtent très cher en raison de leur sophistication. Pour le moment, il faut compter environ 10 000 euros par mois de traitement pour obtenir seulement, en moyenne, quelques mois de survie supplémentaires. Un rapport coût/bénéfice qui n'est pas facilement acceptable pour la collectivité. C'est la raison pour laquelle ces molécules ne sont disponibles que dans les pays les plus riches, et encore, pas tous ! La Sécurité sociale britannique a ainsi refusé de rembourser certains d'entre eux, en se fondant sur le coût énorme que doit supporter l'ensemble des assurés pour des moyennes de survie individuelles extrêmement courtes.

La grande faiblesse de ces médicaments dits « ciblés », c'est en effet que les cellules tumorales sont entraînées à muter : elles l'ont fait une première fois pour devenir cancéreuses et proliférer, elles sont prêtes à recommencer. Et quand elles ont développé une nouvelle forme génétique, le médicament ciblé n'a plus le moindre effet sur elles. On appelle alors ces nouvelles mutations dans l'ADN des cellules tumorales des « mutations d'échappement », car elles permettent à la cellule d'échapper au traitement.

Les thérapies ciblées constituent néanmoins le grand courant du moment. Tout le monde connaît cette mauvaise blague selon laquelle le cancer tue beaucoup de gens mais en fait vivre tellement d'autres. Elle est plus pertinente qu'on ne veut bien le dire car il y a certainement un « business » du cancer. L'appât du gain a envahi une grande partie des activités de notre société, une tendance à laquelle n'échappe pas le domaine des traitements contre le cancer, même s'il ne faut pas discréditer dans son ensemble l'effort gigantesque qui est fait dans le monde entier contre cette terrible maladie. À l'occasion du congrès 2016 de l'ASCO, la société de traitement de données IMS Health Holding a publié un rapport sur « le marché global du traitement du cancer¹ » – oui, c'est son titre !

Ce document publié le 2 juin 2016 dit que les dépenses mondiales relatives au cancer ont atteint 107 milliards de dollars (98 milliards d'euros) en 2015 et qu'elles s'élèveront à 150 milliards de dollars (133 milliards d'euros), soit un taux de croissance annuel de 7,5 à 10,5 %, à l'horizon 2020 si la situation reste la même, autrement dit celle d'une innovation en apparence florissante.

En effet, 70 nouveaux médicaments anti-cancer ont été mis sur le

marché entre 2010 et 2015. La plupart d'entre eux ne sont toujours pas disponibles, en raison de leur coût, dans la plupart des pays du globe. Dans le même temps, 500 sociétés développent plus de 600 molécules jusqu'à un stade avancé d'études cliniques. Ces chiffres donnent une idée de l'effort accompli au niveau international dans le domaine de la thérapie anti-cancer.

Un peu partout dans le monde, des oncologues s'alarment de cette augmentation croissante du prix des médicaments. En 2013, un groupe de plus de cent experts de la leucémie myéloïde chronique ont ainsi publié dans la revue *Blood* une lettre ouverte pour dénoncer le prix astronomique de trois médicaments qui traitaient cette maladie². Il ne s'agit pas de dangereux gauchistes ni de marginaux, mais de la fine fleur de la spécialité. « Sur les douze médicaments approuvés par la FDA [Food and Drug Administration, l'agence du médicament américaine] pour diverses indications du cancer en 2012, onze ont été commercialisés à des prix supérieurs à 100 000 dollars par an. Le prix des médicaments anti-cancer a doublé en dix ans, d'une moyenne de 5 000 dollars par mois à plus de 10 000 dollars³ », écrivent-ils.

Bien que des avancées significatives dans le traitement de plusieurs cancers aient été obtenus, cette explosion des prix n'est pas justifiée par l'efficacité de ces nouveaux produits. Le groupe de médecins signataires de l'article paru dans la revue *Blood* prend l'exemple du cancer du pancréas, pour lequel la survie médiane se situe autour de six mois. Une nouvelle molécule, proposée au tarif de 100 000 dollars par an, ne procure qu'une prolongation moyenne de deux mois. Pendant les huit mois qui s'écoulent entre la découverte de son cancer et son décès, le patient reçoit un traitement coûtant 67 500 dollars, soit 33 500 dollars (30 000 euros) par mois de survie supplémentaire.

Pour ce qui concerne en particulier la leucémie myéloïde chronique, qui fut la première affection maligne associée spécifiquement à une mutation génétique, observée sur le chromosome « Philadelphie », le coût du traitement a triplé entre 2001 et 2012, sans que de cette hausse résulte la moindre amélioration thérapeutique.

Ces médecins spécialistes de la leucémie myéloïde chronique, qui protestent contre un certain cynisme des fabricants de médicaments, disent avoir été inspirés par les protestations de leurs collègues du centre anti-cancer Sloan-Kettering de New York, émises peu de temps auparavant dans une tribune publiée par le *New York Times*⁴. Ces cancérologues ont en effet refusé de traiter leurs patients avec un nouveau produit qui cible le cancer colorectal avancé. La

raison ? Il est facturé plus de 11 000 dollars par mois, pour des résultats qui ne sont pas meilleurs que ceux obtenus par des molécules plus anciennes, et deux fois moins coûteuses. Devant le tollé, le fabricant du médicament a accepté de baisser ses tarifs de... moitié.

Les industriels du médicament expliquent que le développement d'un produit anti-cancer nécessite plus d'un milliard de dollars et environ dix ans de travail, même si ces chiffres sont contestés. Ils assurent également que les brevets relatifs sont déposés au début du développement du médicament, si bien que, la durée d'un brevet étant de vingt ans, ils disposent d'un temps limité, environ dix ans, pour couvrir par le prix du médicament les dépenses de son développement.

En France, plus de cent dix praticiens, cancérologues pour la plupart, ont signé en mars 2016, dans les colonnes du *Figaro*⁵, une tribune pour dénoncer les prix exorbitants des médicaments anti-cancer, prix qui ne sont nullement justifiés, selon eux, par le coût de la recherche-développement, moins élevé que par le passé, parce que utilisant des recherches académiques financées par de l'argent public.

Le problème, qui a été très bien décrit par un rapport du Cancer Research UK, l'agence anglaise de recherche sur le cancer, en 2016⁶, réside dans la capacité de paiement des agences de remboursement de différents pays. Celle-ci n'est pas illimitée et ces dépenses démesurées pour un bénéfice très faible, voire nul dans certains cas, réduit la capacité de prise en charge d'autres actes comme la chirurgie, la radiothérapie, ou les tests diagnostiques.

Il est certain que la lutte contre le cancer a marqué de nets progrès. Par exemple, la survie à cinq ans des patientes atteintes d'un cancer du sein est, tous types confondus, actuellement de 87 % contre 80 % dans les années 90. Cette amélioration est due pour une grande partie au dépistage et à la détection de cancers au stade précoce, mais également au développement de médicaments plus pointus et efficaces. Toutefois, pour l'ensemble des médicaments anti-cancer mis sur le marché, l'équation est la même : des résultats globalement limités par rapport aux efforts financiers consentis pour les développer, et surtout par rapport au coût supporté par la collectivité pour y avoir accès.

Un point est à souligner, celui du « besoin » ressenti par le patient. Un malade ou un parent dont l'enfant souffre du cancer veulent bénéficier de tout ce qu'il peut y avoir d'innovant et de potentiellement efficace, quel que soit le coût pour la société ou pour eux-mêmes. Ce n'est pas le cas d'une femme qui va faire son

frottis vaginal ou sa mammographie ou encore de l'homme qui fait tester son taux de PSA (Prostate Specific Antigen).

Pourtant, la logique de santé publique est simple et compréhensible par tout un chacun. On sait en effet que le cancer n'est pas tout-puissant et que, au début, il doit franchir de nombreux obstacles pour s'imposer. On sait aussi que, même lorsqu'il a réussi à libérer des cellules tumorales dans le sang, elles sont longtemps affaiblies, impuissantes, incapables de donner naissance à une métastase. Pourquoi ne pas exploiter cette « fragilité du début » pour mettre le tueur hors d'état de nuire ? De la même façon qu'il est plus facile d'arrêter une voiture au démarrage que lorsqu'elle est lancée à 200 km/h, il est beaucoup moins coûteux, aussi bien en termes financiers qu'en termes d'espérance de vie, de lourdeur des traitements ou de souffrance pour les malades, de s'attaquer au cancer quand il en est encore à ses balbutiements. Comme toutes les autres maladies – diabète, maladies infectieuses... –, et peut-être plus encore que celles-ci, le cancer peut être vaincu quand il n'est pas encore installé confortablement dans l'organisme.

La belle histoire du test Pap

Les taux de survie à cinq ans après le diagnostic pour le cancer colorectal donne un exemple édifiant de la nécessité d'un dépistage préventif. Quand la tumeur est découverte au stade I (superficielle au niveau de l'intestin), ce taux atteint près de 95 %. Il est encore de 80 % pour le stade II (tumeur plus profonde dans la paroi, pouvant s'étendre à un organe voisin), mais tombe à 47 % pour le stade III, lorsque sont atteints les ganglions autour du côlon, et chute à 5 % quand sont apparues des métastases sur des organes situés à distance (stade IV).

Pourtant, dès le début, le diagnostic précoce a suscité la défiance d'une partie de la communauté médicale, comme le montre l'histoire extraordinaire du test Pap.

Ce test a sauvé plus de vies humaines que tous les médicaments à 100 000 dollars par an réunis. Il permet de détecter les cancers de l'appareil reproducteur féminin, essentiellement du col de l'utérus, à partir d'un simple frottis vaginal.

Il s'appelle Pap comme le début du patronyme de son inventeur, Georgios Papanicolaou, dont l'histoire est fascinante et dont la devise, dès son plus jeune âge, devrait inspirer le plus grand nombre : « Je ne vis que pour sauver des vies », disait-il. Ce médecin grec, diplômé de la faculté d'Athènes, n'a pas de travail dans son pays. En 1913, il atterrit à New York, et pratique divers petits métiers pour manger, avant de pouvoir exercer son art. Il est repéré par l'université Cornell et commence à faire de la recherche. Il se passionne pour le cycle hormonal d'un type de souris. Il en décrit l'effet sur les cellules qui se trouvent au niveau du col de l'utérus. Il est tellement passionné qu'il veut tester ses hypothèses sur des femmes. Mais ce n'est pas sans peine : comment convaincre un grand nombre de patientes de bien vouloir se faire prélever quelques cellules dans une partie des plus intimes de leur anatomie ?

La petite histoire raconte que, dans la mesure où il ne trouve pas beaucoup de volontaires pour se soumettre à ces prélèvements, Georgios Papanicolaou transforme son épouse en cobaye ! En élargissant son échantillon, il trouve des anomalies cytopathologiques qui préfigurent un futur cancer. Sachant qu'une dizaine d'années environ séparent l'apparition de ces anomalies de celle d'un cancer possiblement invasif, l'enjeu est énorme.

En 1928, Georgios Papanicolaou publie ses résultats et présente ses découvertes lors d'un congrès de médecine qui se tient à l'université de Cornell, où il travaille. Il raconte comment, à partir d'un frottis vaginal, il peut détecter à un stade très précoce des cellules potentiellement tumorales dans le col de l'utérus. On lui rit au nez. On moque le faible échantillon de cas qu'il présente. On lui rétorque que la méthode la plus évidente consiste à faire une biopsie s'il y a suspicion de cancer. À tel point que, ébranlé, il se rétracte publiquement.

Mais il continue pendant vingt ans à effectuer ses recherches dans le plus grand secret. Puis il fait deux rencontres décisives, l'une avec un peintre japonais, qui entreprend de peindre ce qu'il voit au microscope quand il examine les prélèvements par frottis vaginal, l'autre avec un jeune gynécologue qui comprend l'intérêt de la démarche de Papanicolaou. Dans un dîner de Noël en 1950, provoqué par un gynécologue moqueur qui lui demande d'expliquer l'utilité de son frottis, Georgios Papanicolaou exprime ce qu'il avait ruminé dans sa tête pendant toutes ces années passées à regarder les cellules au microscope : « La vraie utilité du frottis n'est pas de détecter le cancer déjà déployé, mais de détecter ses prémices, ses signes précurseurs pour pouvoir l'éliminer à ses débuts. » C'était dit. Il avait compris l'importance qu'avait son test dans le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus et en avait enfin exprimé le vrai potentiel.

Pour conclure cette longue et belle histoire, Papanicolaou et ses élèves parviennent à convaincre les NCI⁷ de monter une étude à l'échelle américaine, sur 150 000 femmes dans le Tennessee. Son équipe installe des bureaux, effectue des prélèvements chez toutes les femmes de la zone concernée, prend en notes les résultats tandis que le peintre japonais continue de remplir des planches représentant les cellules observées au microscope. Parmi les 150 000 femmes testées, un cancer déjà invasif est trouvé chez 555 d'entre elles, et un cancer à ses débuts est identifié chez 557 autres. Ces dernières étaient toutes sans symptômes. Leur cancer sans métastases fut guéri par la simple chirurgie.

Cette étude a changé l'histoire de la médecine et de la lutte contre le cancer. De façon remarquable, elle n'est pas issue d'un investissement de l'industrie, ni d'une direction de recherche d'université ou d'institution académique, mais de la volonté et de la ténacité d'un médecin qui a discerné une voie pour sauver beaucoup de vies et l'a suivie contre vents et marées, malgré tous les obstacles qui se sont dressés sur son chemin. Elle est le fruit de la passion et de la conviction d'un seul homme qui, contre l'avis de ses pairs, n'a

jamais renoncé. Et a gagné.

Le test Pap a sauvé des millions de vies. Il montre que la détection précoce des cancers en devenir est la voie de l'espoir. La bonne étoile de Papanicolaou l'a conduit à émigrer aux États-Unis. Car, malgré tous les défauts des Américains, il faut leur reconnaître cette qualité enfantine qui s'appelle l'enthousiasme. C'est ce moteur qui les pousse à mettre les moyens qu'il faut, même s'ils apparaissent comme gigantesques, et à prendre des risques. Désormais, dans les pays occidentaux, neuf femmes sur dix sont détectées précocement par le test Pap et sont guéries.

En route vers l'inconnu

Ce que nous avons développé, mon équipe et moi, repose sur les mêmes prémisses mais concerne tous les types de cancer. Et prend comme support le plus simple des examens : le prélèvement sanguin.

Quand je commence à débusquer les traces laissées par le cancer dans le sang, en 1995, j'ai comme objectif de développer une sorte de test Pap sanguin, capable de sauver la vie des patients atteints de cancers solides. Après avoir consacré vingt ans de ma vie professionnelle à étudier comment les cancers se forment, je me rends compte que cette voie est trop longue et incertaine, et je me concentre désormais plutôt sur une autre question : comment le cancer tue ?

Certes il est important de comprendre quels sont les mécanismes moléculaires qui déterminent l'apparition d'un cancer, toutefois, même quand on les démasque, comme c'est arrivé dans nos études sur les mécanismes qui déterminent l'apparition du cancer du foie, il s'agit d'un seul cancer, et les informations obtenues peuvent uniquement servir pour rechercher des médicaments capables de bloquer ce cancer, en empruntant un chemin très long et semé d'obstacles. Or il y a environ 200 types différents de cancers, dont 90 % sont des cancers solides et je souhaitais de toutes mes forces trouver une méthode efficace, non pas pour un seul cancer mais pour beaucoup de cancers. Il fallait trouver une autre piste.

J'ai donc changé d'orientation pour traquer l'invasion des cancers solides qui transitent par le sang. Car c'est ainsi que le cancer tue. La très grande majorité des cancers deviennent meurtriers parce qu'ils libèrent dans le sang des cellules tumorales qui envahissent l'organisme. C'est à partir de cette invasion souterraine, sur laquelle on n'a aucun moyen d'agir car on ne la détecte pas, que les métastases se forment au bout d'un nombre variable d'années.

Mais dans cette nouvelle direction, tout est à inventer. Il faut trouver un moyen d'isoler les cellules tumorales dans un prélèvement sanguin, alors qu'elles sont rarissimes, et s'assurer que l'on n'en perd pas en route.

Difficulté supplémentaire : contrairement à ce que l'on a cru longtemps, les cellules épithéliales, c'est à dire les cellules d'organe, peuvent quitter leur organe d'origine sans pour autant être cancéreuses. En cas d'infection, d'inflammation telle qu'une

prostatite ou une hépatite, ou encore de compression d'un organe, elles peuvent passer dans le sang. Comment les distinguer ?

J'ai pensé que ce point n'était pas le plus compliqué grâce à la cytopathologie, la discipline fondée par l'Allemand Rudolf Virchow en 1858. Dans *Pathologie cellulaire*, Virchow, ce médecin et anthropologue qui participa à la révolution de 1848, assure que ce sont les altérations des cellules du corps humain qui engendrent les maladies. Il ouvre ainsi la voie à l'analyse des cellules présentes dans l'organisme.

J'imagine alors que, une fois les cellules rares isolées du sang, il suffit d'une lame, de réactifs et de colorants pour savoir si chacune d'elles est ou non tumorale. Comme Georgios Papanicolaou l'a fait il y a près d'un siècle. Toutefois, et ce n'est pas simple, il est nécessaire de ne pas endommager les cellules lors de leur extraction du sang, faute de quoi elles seront méconnaissables donc inexploitable.

Comment collecter ces cellules rarissimes présentes dans le sang sans les perdre et sans les abîmer, pour être capable de les retrouver et les identifier sans possibilité d'erreur ? Tel est donc le défi qui m'est lancé.

-
1. <https://www.imshealth.com/en/about-us/news/ims-health-study-global-market-for-cancer-treatments-grows-to-107-billion-in-2015-fueled-by-record-level-of-innovation>
 2. Collectif, « The Price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs : from the perspective of a large group of CML experts », *Blood*, 30 mai 2013, 121 : 4439-4442.
 3. Fojo T. et *al.*, « How much is life worth : cetuximab, non-small cell lung cancer, and the \$440 billion question », *Journal of the National Cancer Institute*, 2009, 101 : 1044-1048.
 4. Peter B. Bach, Leonard B. Saltz et Robert E. Wittes, « In cancer care, cost matters », *The New York Times*, 14 octobre 2012.
 5. Dominique Maraninchi et Jean-Paul Vernant « L'urgence de maîtriser les prix des nouveaux médicaments contre le cancer », *Le Figaro*, 14 mars 2016.
 6. « Health economics : the cancer drugs cost conundrum », *Cancer Research UK*, 10 août 2016.
 7. National Cancer Institute, basé à Bethesda, dans le Maryland.

12

La traque

Au début des années 90, la recherche médicale commence à s'intéresser aux cellules tumorales circulantes. Parce qu'elles se détachent de tumeurs parfois très discrètes pour s'échapper dans le sang, elles sont le point de départ d'un processus qui conduit à la formation de métastases. Le cancer qui se met à diffuser les cellules tumorales dans le sang est comme un tueur qui s'arme d'un pistolet. Il se prépare à tirer, même si on ne peut pas dire exactement quand il va passer à l'action, autrement dit, quand les métastases vont se former.

Pendant longtemps, on a ignoré que ces cellules pouvaient permettre de détecter un cancer invasif à un stade précoce. On savait toutefois que les cancers solides, qui se forment dans les organes et qui sont les plus fréquents – comparés aux cancers du sang (organe liquide), c'est-à-dire les leucémies et les lymphomes –, tuent par leur capacité à engendrer des métastases, par la formation de « tumeurs filles » qui vont attaquer d'autres organes. Cette règle connaît de rares exceptions. Par exemple, les cancers du cerveau peuvent tuer sans produire de métastases, uniquement par la lésion d'un centre cérébral vital.

Pour la communauté scientifique, la possibilité de détecter sans erreur la présence de cellules tumorales dans le sang constituerait une avancée majeure de la médecine et en particulier de l'oncologie. En effet, quand un cancer est diagnostiqué, peu importe son type, le médecin veut tout d'abord savoir l'ampleur de sa diffusion dans le corps du malade. On appelle cette étude « bilan d'extension » et c'est une évaluation de la taille de la tumeur et de sa présence dans les ganglions lymphoïdes et dans d'autres organes. Face à l'ennemi qui veut coloniser le corps et le détruire, il est important de savoir

jusqu'où il a pu aller avant d'être découvert. Mais, dans cet état des lieux, un compartiment reste inaccessible, et ce n'est pas celui de moindre importance. C'est le sang. Puisque le cancer doit passer par le sang pour aller coloniser les autres organes, le fait de ne pas pouvoir explorer sa présence dans le sang représente un handicap majeur.

La découverte des cellules tumorales circulantes ne date pas d'hier puisqu'elle remonte au ^{XIX}^e siècle. En 1869, un médecin australien, Thomas Ashworth, décrit le cas d'un jeune homme mort d'un cancer métastatique¹. À l'hôpital de Melbourne, où il pratique son art, l'œil rivé à son microscope, il compare les cellules présentes dans le sang du défunt à celles qu'il prélève dans des nodules métastatiques situés sous la peau, et parvient à la conclusion qu'elles sont identiques. Il émet donc une hypothèse très intéressante : ce sont ces cellules présentes dans le sang qui permettent au cancer de se véhiculer d'un organe à un autre et de former des métastases.

Mais après sa communication, personne n'est allé plus loin pendant des décennies. En effet, Ashworth avait pu « voir » ces cellules tumorales dans le sang car le patient avait une maladie très avancée avec des métastases présentes partout dans son organisme. L'intérêt de détecter ces cellules tumorales réside dans le fait de pouvoir les trouver quand elles sont encore rarissimes, *avant* que les métastases se forment. Face à ces difficultés à détecter les cellules tumorales circulantes (CTC) chez les patients, des scientifiques américains, Isaiah J. Fidler et Lance Liotta², ont travaillé pendant vingt ans sur les CTC chez l'animal. L'observation est beaucoup plus facile dans ce cas puisqu'il est possible d'induire le cancer sur des cobayes et d'étudier les différentes phases de développement de la maladie, ce qui est bien entendu inenvisageable chez l'homme. Les deux chercheurs ont clairement établi que la présence des CTC est un facteur de risque pour le développement des métastases et que, plus elles sont nombreuses, plus les métastases peuvent prospérer rapidement.

Un tueur très vulnérable

Je suis servie par la chance : c'est exactement le moment où la PCR, la *polymerase chain reaction* évoquée plus haut, qui permet de recopier un génome plusieurs fois et d'amplifier l'ADN et l'ARN, devient utilisable en laboratoire. Mon équipe avait été parmi les premières en France à la mettre au point et, sous l'impulsion de Christian Bréchet, à identifier en laboratoire les rarissimes génomes du virus de l'hépatite B chez des patients infectés mais qui n'avaient aucun marqueur sérologique d'infection.

Dans un congrès sur le cancer du foie, j'assiste en 1991 à la présentation d'une étude de deux chercheurs de Pittsburgh destinée à rechercher des cellules d'origine hépatique dans le sang de patients souffrant d'un cancer du foie, à l'aide de la PCR³. Ce sont peut-être ces fameuses cellules tumorales qui m'intéressent tant.

Leur projet est des plus intéressants. En effet, une proportion de patients atteints d'un cancer du foie qui sont traités par transplantation hépatique récidivent avec un cancer qui se développe dans le foie transplanté. Cette évolution est très décevante car la transplantation hépatique devrait pouvoir éliminer complètement le cancer. L'hypothèse la plus logique est que des cellules du premier cancer ont diffusé dans le sang et que, après transplantation et traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet du greffon, les cellules tumorales reviennent dans le foie transplanté et prolifèrent à nouveau. Un test qui pourrait détecter les cellules tumorales dans le sang pourrait aider à traiter les patients de façon à éliminer celles-ci avant transplantation et prévenir la récurrence.

Pourquoi ces chercheurs avaient-ils utilisé une puissante technique de biologie moléculaire pour essayer de détecter les CTC ? Tout simplement parce qu'ils avaient lu des articles de confrères qui avaient essayé de « voir » les cellules tumorales dans le sang des patients atteints d'un cancer sans y arriver et avaient décidé de changer de méthode. Ces CTC sont si rares qu'elles échappent à toute tentative d'étude. Dans un millilitre de sang, on compte en moyenne 10 millions de globules blancs et 5 milliards de globules rouges mais une ou quelques cellules tumorales, s'il y en a. Les chercheurs qui avaient essayé de les voir par un simple frottis du sang, à part le docteur Ashworth qui avait étudié un patient déjà décédé d'un cancer métastatique, se heurtaient à un problème de taille. Un frottis est fait à partir de 50 microlitres de sang au

maximum, qui sont étalés sur une lame. Pour analyser un millilitre de sang, soit l'équivalent d'une demi-cuillère à café, il fallait étudier au microscope 20 lames. Ce qui n'est pas faisable en pratique courante.

Les chercheurs ont alors pensé utiliser les molécules comme indicateur de la présence de cellules tumorales dans le sang. Il faut savoir que l'ADN est identique dans toutes les cellules, tandis que l'ARN et les protéines qu'il commande sont spécifiques à chaque type d'organe. Dans cette présentation, c'est la présence de cellules hépatiques tumorales dans le sang qui intéressait les chercheurs. Ils ont extrait tous les ARN, puis recherché ceux qui se retrouvent uniquement dans les cellules du foie, en l'occurrence les transcrits qui sont à l'origine de l'albumine, une protéine très importante pour l'organisme fabriquée par le foie. Ils avaient donc recherché par PCR l'ARN du gène albumine dans le sang de patients atteints de cancer du foie et ils l'avaient trouvé. Cet ARN indiquait que des cellules circulantes venues du foie, comme en attestait la présence d'albumine, étaient passées dans le sang et étaient donc tumorales⁴. À l'époque on pensait que si des cellules d'organe étaient capables de se retrouver dans le sang, elles étaient forcément tumorales.

Cette présentation me passionne. À partir de cet instant, je lis tout ce qui a été publié sur les CTC. Il devient clair que seule une partie des CTC est en capacité de former des métastases. Chez l'animal, les chercheurs établissent que, en moyenne, une cellule tumorale sur 10 000 qui circulent dans le sang peut le faire. Nous comprenons ainsi que le processus qui conduit à la formation des métastases est, heureusement pour nous, très long et compliqué pour le cancer ! Ces connaissances montrent que la détection de cellules tumorales dans le sang représente ce que nous appelons une « fenêtre d'intervention », nous permet de bloquer le cancer avant que les métastases ne se forment.

Les études du groupe de Keith Luzzi au Canada, publiées en 1998 et réalisées chez l'animal, démontrent cette inespérée « inefficacité » du cancer⁵. Cette équipe a utilisé des cellules de mélanome, qui produisent la mélanine et sont repérables par leur couleur noire. De plus, ils ont rendu les cellules fluorescentes pour mieux les identifier. Ils les ont injectées, chez la souris, dans la grosse veine qui va des intestins au foie, la veine porte, et les ont suivies dans les tissus et le foie de l'animal grâce à la vidéomicroscopie « *in vivo* ». Leurs résultats ont montré que la très grande majorité des cellules injectées sort de la veine porte au cours des trois premiers jours après l'injection. Mais ensuite, les cellules s'installent dans les tissus, y compris dans le foie, et se mettent « en veilleuse » : elles ne

prolifèrent pas et ne meurent pas. Seule une infime minorité parvient à proliférer au bout d'un certain temps. Ces chercheurs ont ainsi mis en évidence la très grande inefficacité des cellules cancéreuses circulantes et du mécanisme qui génère les métastases. Par la suite, d'autres études vont révéler que le parcours des cellules tumorales qui vont créer des métastases est semé d'obstacles. Elles doivent être capables de se détacher de la tumeur primitive sans mourir, mais aussi de circuler sans être tuées par le système immunitaire et par les flux sanguins, car elles sont très anormales et fragilisées. Elles doivent aussi pouvoir sortir des vaisseaux et s'installer dans les organes, et là, plus difficile encore, elles doivent arriver à proliférer, ce qui est franchement très compliqué car elles se trouvent en terrain inconnu. Elles sont comme un humain qui, arrivé sur une autre planète au bout de mille péripéties et périls, ne sait pas comment se nourrir, survivre et, de surcroît, s'assurer une descendance.

Je me rends compte que le cancer n'est pas le monstre que l'on croit et qu'il est lent, défectueux, souvent comateux dans sa stratégie meurtrière. Seulement voilà, nous lui laissons le temps d'avancer... et à force de lui laisser le temps, il finit par nous tuer. Ces lectures ont, à l'époque, l'effet d'une bombe dans mon esprit. Je m'engouffre alors tête baissée dans le domaine de recherche des CTC.

Je veux partir de ces pistes de recherche, avec mon équipe, pour attaquer le cancer quand il est encore fragile, quand il n'a pas encore engendré de métastases mais qu'il a discrètement envoyé des CTC dans le sang, ce qui permet de le détecter pour le bloquer à temps.

Une attitude de questionnement

Comme oncologue, je vois combien il serait utile de développer un test qui permette de poser un diagnostic préventif. Si une proportion de patients de stade I et II récidive après la chirurgie, c'est certainement parce que des cellules tumorales sont passées incognito dans le sang. Si on le savait avant de les opérer, on pourrait moduler la thérapie, peut-être effectuer un cycle de thérapie, que l'on appelle « néo-adjuvante », pour détruire les cellules tumorales et ensuite éradiquer le cancer par voie chirurgicale. On ne peut pas détruire son ennemi si on ne connaît pas bien ses positions.

Ensuite, après les traitements, on pourrait surveiller notre patient pour savoir si une récidive se prépare « sous l'eau », alors que les examens d'imagerie ne montrent pas de masses tumorales.

Avec mon équipe, j'applique donc dans ce but, chez l'homme, cette technique très prometteuse qu'est la PCR. Nous cultivons des cellules tumorales, nous les comptons, nous les introduisons dans le sang, *in vitro* bien entendu. Puis nous extrayons les ARN de toutes les cellules sanguines, y compris les tumorales ajoutées, nous les amplifions et les étudions pour savoir si nous retrouvons des ARN spécifiques d'un type d'organe donné, comme le foie ou la prostate. L'avantage de cibler des ARN au lieu des protéines est que nous pouvons amplifier les ARN grâce à la PCR, c'est-à-dire les copier des millions de fois, alors que nous ne pouvons pas amplifier les protéines. Nous pouvons donc développer un test beaucoup plus sensible par la détection des ARN que par celle des protéines. Or la sensibilité est un facteur clé car ces cellules tumorales dans le sang sont rarissimes avant que les métastases se forment. C'est à cause de cette grande rareté que les chercheurs n'ont jusqu'alors pas réussi à les retrouver dans le sang des patients cancéreux et sans métastases.

Pour procéder de manière rigoureuse, nous voulons alors tester le raisonnement qui veut qu'une cellule d'organe retrouvée dans le sang serait forcément tumorale, car nous n'avons pas la preuve que cette hypothèse est vraie. En fait, nous réaliserons des études qui démontreront qu'elle est fausse.

En recherche, comme dans la vie, il y a des « pensées courantes » qui s'introduisent dans nos cerveaux et s'y installent sans avoir été soumises à analyse critique. On les accepte pour aller plus vite, pour ne pas compliquer ou retarder notre fonctionnement quotidien, sans

se poser de questions et sans essayer de comprendre. Le chercheur, lui, marque un temps d'arrêt, et se demande : mais pourquoi on pense ça ? qui l'a dit ? est-ce logique ? quelle est la raison ? Sans ce questionnement fondamental, on en serait encore à croire que la Terre est plate et que le Soleil tourne autour ! En réalité, c'est l'amour et le respect de la réalité et la recherche de la vérité qui nous poussent à « aller plus loin et plus en profondeur ». Cette curiosité insatiable est naturelle chez les enfants et commune à toute personne qui, dans n'importe quel domaine, n'importe quelle circonstance, dans son travail ou ses relations personnelles, souhaite comprendre pour construire sa propre vie sur des bases solides.

Pour tester l'hypothèse selon laquelle les cellules d'organe qui sont dans le sang sont forcément tumorales, nous avons étudié le transcrit PSA (Prostate Specific Antigen) et la protéine qui en dérive, la fameuse protéine PSA. Celle-ci est en effet fabriquée par les cellules normales de la prostate, et produite en excès quand cet organe est touché par une inflammation, une hyperplasie bénigne ou un cancer. Elle peut alors passer dans le sang et être détectée comme indicateur du cancer de la prostate.

Nous avons développé un test qui nous permet de détecter la présence de transcrits PSA dans le sang et avons testé le sang des patients avec cancer de la prostate. Une partie de ces patients avait ces transcrits PSA dans le sang, laissant imaginer que le cancer pourrait être en train de préparer le développement de métastases. Nous avons voulu savoir si notre test pouvait donner des faux positifs, c'est-à-dire des cas où le transcrit PSA serait retrouvé dans le sang en l'absence de CTC dans le sang. Nous avons imaginé que, lors de l'inflammation d'un organe, sa vascularisation augmente et que cela pourrait permettre le passage de cellules non tumorales de l'organe dans le sang. En accord avec les cliniciens, et avec les patients qui ont accepté de participer à notre étude, nous avons donc testé le sang de patients avec une prostatite. Et là, surprise : le test était positif ! C'est-à-dire que le transcrit PSA a été retrouvé dans le sang de patients non cancéreux, indiquant que des cellules de prostate non tumorales étaient bien passées dans le sang des sujets atteints de prostatite.

Notre étude, publiée en 2000⁶, a permis de tirer deux conclusions :

- des cellules d'organes peuvent se trouver dans le sang même si elles ne sont pas tumorales ;
- notre test, capable de détecter des quantités infimes de transcrit PSA dans le sang, et sur lequel nous avons travaillé pendant des mois, se révélait peu spécifique pour les cellules tumorales, car il

pouvait aussi bien devenir positif en cas de simple inflammation, par exemple.

Or, pour que notre travail puisse aider les patients cancéreux et permettre de les traiter avant que les métastases ne se forment, il fallait trouver le moyen de repérer la présence de cellules tumorales dans le sang et ce, sans le moindre doute possible, et donc sans résultats faux positifs. On n'y était pas du tout.

Alors nous avons développé un test qui détecte dans le sang un transcrit codant une protéine fabriquée par les cellules tumorales et non pas par les cellules normales, du moins selon les informations de l'époque. Cette protéine est l'alpha-fœtoprotéine (AFP), elle n'est normalement produite que par le foie tumoral et par le fœtus pendant son développement et sert donc de marqueur, c'est-à-dire d'indicateur, tumoral du carcinome hépatocellulaire, c'est-à-dire du cancer du foie...

Notre raisonnement pour chercher le transcrit codant la protéine AFP était le suivant : si la protéine est un marqueur tumoral, l'ARN devrait logiquement l'être aussi. Si l'on trouve de l'ARN AFP dans le sang, cela signifiera logiquement qu'il y a des cellules de cancer du foie dans le sang. Cette hypothèse semble « ne pas faire un pli », mais nous sommes très têtus et voulons la tester. Nous pensons qu'il est très important de tout vérifier car nous voulons vraiment apporter un bénéfice aux patients, c'est-à-dire la chance d'être traités avant que les métastases ne se forment, ce qui représente un formidable espoir de guérir le cancer. Le but premier de notre travail n'est pas de publier des articles scientifiques mais d'aider les patients cancéreux, de faire en sorte qu'il n'y ait plus de patients comme mon « patient zéro ». Je poursuis le rêve de faire reculer le cancer. Dans cette perspective, il est évident qu'il faut vérifier par tous les moyens l'efficacité de nos armes avant le combat.

Le point du raisonnement que nous voulons mettre à l'épreuve est le suivant : on donne pour acquis que la protéine AFP et son ARN sont produits par les cellules du foie devenues tumorales. Autrement dit, pouvons-nous être vraiment certains que cette notion n'est pas dérivée de la limite de détection de nos méthodes ? Ainsi, la protéine AFP pourrait être présente dans les cellules du foie non tumorales mais en quantités non détectables par les procédés disponibles. Si c'était le cas, puisque nous allons détecter les ARN de l'AFP avec une méthode ultrasensible, nous pourrions détecter ces ARN dans des cellules du foie qui ne sont pas tumorales. Comment tester cette hypothèse dans le contexte de la recherche de cellules tumorales dans le sang ? Nous devons élaborer un modèle d'étude qui puisse apporter la réponse à notre question. Et nous l'avons

trouvé.

Pour y parvenir, il fallait tout d'abord tester des patients après diffusion des cellules de foie dans le sang, ce qui est le cas après une intervention chirurgicale. Ensuite, il fallait tester deux groupes de patients, ceux avec cancer du foie et ceux sans cancer du foie. L'analyse des résultats nous apporterait la réponse. Et c'est ce qui s'est produit.

Fausse piste

Nous avons recherché le transcrit AFP dans le sang de deux groupes de patients, l'un cancéreux et l'autre non, en tout une trentaine de personnes, qui devaient toutes subir une intervention chirurgicale au foie, les unes à cause de leur cancer et les autres à cause d'un kyste, calcul biliaire, ou autre pathologie bénigne. Nous voulions nous assurer que cette méthode ne créait pas de faux positifs, autrement dit de patients dans le sang desquels on retrouverait l'ARN de l'AFP sans pour autant qu'ils soient atteints d'un cancer. Sur tous, nous avons effectué un prélèvement avant chirurgie puis d'autres à espaces réguliers pendant et après les opérations chirurgicales.

Chez les patients cancéreux, le test n'était positif avant chirurgie que dans un certain nombre de cas. Pendant et après l'opération, le nombre de ceux dont le sang recelait le transcrit AFP augmentait jusqu'à atteindre presque 100 %. Plus intéressant encore : les patients ne souffrant pas de cancer étaient tous négatifs avant l'intervention chirurgicale. Mais, pendant l'opération, ils sont presque tous devenus positifs. Pourquoi ? Parce que le chirurgien coupe, sectionne, comprime le foie, et libère par là même des cellules du foie dans le sang, cellules qui n'y parviendraient pas en temps normal. Or ces cellules du foie non tumorales qui passent dans le sang expriment forcément le transcrit AFP, puisqu'on l'y retrouve ! Ainsi, nous avons démontré que : 1) des cellules du foie non tumorales expriment « à bas bruit » des ARN AFP, et 2) notre test basé sur la détection des transcrits AFP dans le sang n'est pas 100 % spécifique. Ainsi, des cellules du foie non tumorales qui passeraient dans le sang, par exemple à cause d'une hépatite, d'une inflammation ou de tout autre acte invasif comme une biopsie ou une chirurgie provoqueraient un résultat faussement positif. Un point d'autant plus important que nous avons besoin de compter précisément le nombre de CTC dans le sang et d'en suivre l'évolution. Or un cancer est souvent accompagné d'inflammation hépatique. L'analyse des ARN, même d'ARN d'une protéine considérée comme marqueur tumoral, ne peut pas distinguer, comme on l'a vu, la présence des cellules tumorales de celle des non tumorales⁷.

En travaillant sans relâche, il nous avait fallu trois ans pour accumuler ces résultats et comprendre avec certitude que les méthodes moléculaires se fondant sur la détection des ARN, bien

que sophistiquées et très sensibles, ne permettaient pas de détecter sans erreur les CTC présentes dans le sang, ni de les quantifier. J'en arrive à la conclusion qu'analyser les molécules pour détecter les cellules tumorales dans le sang n'est pas la bonne piste. Il faut absolument isoler d'abord les cellules tumorales intactes à partir du sang, et surtout ne pas commencer par les détruire pour étudier leurs molécules. En effet, les travaux de mon équipe et tout ce que j'avais lu dans la littérature m'avaient amenée à conclure qu'il n'y a pas de molécule 100 % spécifique des cellules tumorales dans le sang. Et puisque cette molécule n'existe pas, il faut revenir à la cellule et donc absolument arriver à « extraire » ces cellules rarissimes du sang sans les perdre et sans les endommager, afin de les analyser au microscope et identifier sans erreur leur nature tumorale.

Je me suis alors souvenue des enseignements de mon maître de clinique et du fait qu'il faut toujours étudier l'homme dans son entier pour arriver à faire le bon diagnostic. En d'autres termes, pour trouver le tueur qui se balade dans la foule, nous avons besoin de le capturer entier et de l'interroger. Nous n'avons aucun moyen de dire : tous ceux qui ont les cheveux roux sont des tueurs. Il nous faut étudier l'individu ou, dans notre cas, la cellule. Mais le défi est évidemment de taille. Les cellules tumorales dans le sang des patients cancéreux ont fait l'objet de recherches assidues pendant plus d'une centaine d'années sans succès, raison pour laquelle les chercheurs avaient fini par essayer de les détecter en analysant des molécules !

Les résultats de mon équipe m'induisaient à délaisser cette piste et à reprendre le bâton de pèlerin pour traquer ces cellules rarissimes si précieuses et porteuses d'espoir.

Après des mois de travail acharné, le tueur m'échappait donc. Il se pouvait qu'un innocent soit identifié à sa place. Il fallait repartir de zéro... Mais je ne me décourageais pas, je devais le trouver à tout prix, je n'avais pas le choix. Et quand le cerveau et le cœur deviennent un laser pointé vers un seul but essentiel et vital, on trouve, on ne peut pas ne pas trouver.

-
1. Ashworth T., « A case of cancer in which cells similar to those in the tumors were seen in the blood after death », *Australian Medical Journal*, 1969, 14 : 146-147.
 2. Liotta L.A., Kleinerman J., Saidel G.M., « Quantitative relationships of intravascular tumor cells, tumor vessels, and pulmonary metastases following tumor implantation », *Cancer Research*, 1974, 34 : 997-1004.
 - Fidler I. J., « Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis », *Cancer Research*, 1978, 38 : 2 651-60.
 3. Carr B. and Kar S., « An essay for hepatoma micrometastasis ; albumin gene expression in peripheral blood from patients with advanced hepatocellular carcinoma [abstract] », *Hepatology*, 1991, 14 :242A.
 4. Carr B. and Kar S., « Detection of liver cells in peripheral blood of patients with advanced stage hepatocellular carcinoma », *Hepatology*, 1995, 21 : 403-407.
 5. Luzzi K. and *al.*, « Multistep nature of metastatic inefficiency », *American Journal of Pathology*, 1998, 153 : 865-873.
 6. Mejean A., [...], Paterlini-Bréchet P., « Detection of circulating prostate-derived cells in patients with prostate adenocarcinoma through an optimized RT-PCR procedure is an independent risk factor for tumor recurrence », *Journal of Urology*, juin 2000, 163 : 2022-2029.
 7. Louha M., [...], Paterlini-Bréchet P., « Liver resection and needle liver biopsy cause hematogenous dissemination of liver cells », *Hepatology*, 1999, 29 : 879-882.

13

Le tueur démasqué

En 1995, je lis un article qui introduit dans mon esprit un espoir encore plus grand. Le docteur Lance Liotta et sa collaboratrice Elise Kohn ont publié un travail sur le cancer du sein, qui explique comment le processus d'invasion tumorale, incluant bien sûr le passage de cellules tumorales dans le sang, débute, d'après les estimations les plus rigoureuses, environ cinq à dix ans avant le moment où le cancer est diagnostiqué par les méthodes classiques d'imagerie comme la mammographie¹. Je vois immédiatement les possibles retombées de cette révélation. Cela signifie que, si nous sommes capables de développer un test qui détectera les cellules tumorales dans le sang sans erreur et de façon très sensible, on devrait pouvoir diagnostiquer les cancers invasifs avant qu'ils ne deviennent « visibles » en imagerie, donc très tôt. Et, sans aucun doute, diagnostiquer le cancer très tôt signifie pouvoir l'éliminer. Depuis, mes efforts se concentrent sur ce but, sans relâche. Je me mets à chercher, de jour comme de nuit, et particulièrement pendant mes insomnies, comment isoler toutes les CTC et comment les identifier sans erreur. Je me demande en quoi elles se distinguent des cellules du sang. Je cherche une piste, un signe, un indice.

Mes études d'hématologie m'ont appris que les cellules sanguines sont les plus petites de l'organisme. J'en conclus que celles qui sont issues d'organes y compris les tumorales qui circulent dans le sang se différencient au moins par leur taille.

Mission impossible

Dans ce cas, il convient de filtrer le sang, comme on tamise du sable pour ne garder que les coquillages. Mais la comparaison a ses limites. Ainsi, le coquillage est environ 2 000 fois plus grand que le grain de sable, alors que les cellules d'organe, y compris les tumorales, ne font qu'à peine le double des cellules du sang. De plus, la disproportion numérique est gigantesque. Dans un millilitre de sang, se trouvent quelque 5 milliards de globules rouges et 5 à 10 millions de globules blancs, et à peine une ou quelques cellules tumorales, si toutefois il y en a. C'est comme chercher un individu perdu parmi tous les habitants de la planète Terre ! La mission semble impossible.

Pour ne rien arranger, le sang coagule très vite et ce processus, même à son tout début, rend impossible toute filtration.

Malgré les difficultés, que je vois comme un massif de montagnes infranchissables, je me dois d'avancer. Je cherche donc conseil auprès de médecins qui travaillent dans les banques du sang en France et à l'étranger. Je leur expose mon idée de filtration verticale pour isoler les cellules rares, plus grandes que celles du sang. Mes interlocuteurs me regardent avec une grande perplexité. Certains, je le constate, se demandent même si je suis sérieuse. Ils ont l'habitude de filtrer les prélèvements sanguins par un système tangentiel, également pratiqué en œnologie, et qui, comme dans une centrifugeuse, conduit à récolter des couches de cellules d'un même type. Leur méthode ne peut m'être d'aucun secours pour isoler les rarissimes CTC. Et ils n'en voient aucune autre. Le sang est considéré infiltrable par filtration verticale. Les commentaires les moins désobligeants qui me sont adressés évoquent une « folie » et assurent qu'il est « impossible » de procéder ainsi.

Mais un chercheur ne peut jamais tenir une information pour « acquise ». Il est comme un alpiniste qui veut arriver à un sommet. Il doit vérifier la solidité de chaque attache pour y parvenir. Impossible ? Peut-être que ceux qui ont testé cette possibilité avant moi n'étaient pas aussi désespérément déterminés à trouver la bonne voie. Peut-être que, pour eux, ce n'était pas, comme pour moi, une raison de vivre. Je veux confirmer ou démentir le caractère « impossible » de cette démarche.

J'en conclus que je ne dois compter que sur mes propres forces, et que je suis condamnée à faire confiance à mon imagination. Je n'ai

pas les moyens de faire construire un appareil. Je dois trouver, je ne sais où, une machine que je puisse modifier pour expérimenter mon idée : utiliser la filtration pour isoler les cellules cancéreuses qui séjournent dans le sang.

Persévérance

Un jour, je rencontre lors d'un congrès un industriel qui a mis au point un système de filtration du lait pour en extraire les bactéries. Ce n'est pas tout à fait similaire à mon objectif car les molécules du lait mesurent entre 0,2 et 0,3 micron, et les bactéries 2 microns environ. Soit une différence de un à dix, contre un à deux entre les cellules tumorales (15 microns environ) et celles du sang (8 microns environ). De plus, les bactéries se comptent toujours par milliers, voire par millions, tandis que les cellules que je cherche sont rarissimes.

Comme je ne dispose pas de meilleure piste, je décide de prendre rendez-vous avec l'industriel qui a développé la machine à filtrer le lait. Nous nous retrouvons dans son bureau, situé dans une banlieue industrielle de Paris. Là, je parviens à le convaincre de me prêter une de ses machines pour effectuer mes essais de filtration du sang. Il se montre tout aussi sceptique que les dirigeants de banques du sang mais il me propose de signer un contrat de collaboration. Je repars donc de cette rencontre avec une boîte pleine de fils, des bouteilles, une petite pompe et les coordonnées d'une société auprès de laquelle je peux commander des filtres « à façon » au gré de mes expériences.

Je fais un retour triomphal au laboratoire. Sans plus attendre, je prélève mon propre sang et tente de le filtrer. La déception est immense ! Le sang ne passe pas et bouche le filtre. Une fois jeté le liquide en suspension, il ne reste dans le filtre qu'une sorte de mélasse de cellules entassées et détruites que je découvre, effondrée, dans la lentille de mon microscope.

Je décompose alors mentalement l'opération élément par élément de façon à pouvoir expérimenter séparément l'efficacité de chacun d'entre eux. C'est la première étape. Si je parviens à la franchir, il en restera au moins deux autres : trouver un moyen de retenir sur le filtre les cellules tumorales que j'aurai cultivées *in vitro* ; puis, dans un troisième temps, vérifier que je retrouve après filtration le nombre exact de cellules tumorales que j'aurai introduites dans l'échantillon de sang avant filtration. Enfin, il faudra s'assurer que les cellules ainsi isolées restent intactes pour pouvoir les analyser au microscope.

Nous avons testé quelque 800 façons différentes de filtrer le sang avant de parvenir à un résultat satisfaisant. J'ai fait un grand pas en

avant le jour où j'ai trouvé le type de solution qui pouvait empêcher le sang de coaguler et le rendre filtrable, mais il restait encore beaucoup de travail avant d'arriver à isoler par ce moyen les cellules rares présentes dans le sang.

Pour ce faire, nous avons essayé des dizaines de types de filtres, avec des diamètres de pores différents, des densités et des matières différentes, dans des dizaines de conditions différentes. Pour évaluer l'efficacité de chacun, nous ajoutions au sang des cellules tumorales cultivées en laboratoire et comptées très précisément.

Ce processus réclamait beaucoup de sang, que nous nous prélevions au sein de notre équipe et parfois des équipes voisines.

Au bout d'environ un an de travail acharné, nous trouvons enfin une piste sérieuse, une combinaison de paramètres qui semble fonctionner en termes de filtration. Mais cela ne suffit pas. Il faut aussi que l'opération soit d'une rigueur absolue pour pouvoir compter avec précision le nombre de cellules rares qui demeurent sur le filtre et savoir si nous en avons perdu, et combien. Nous ne pouvons pas être approximatifs dans le domaine des cellules rares ! Or les instruments de laboratoire sont trop imprécis. Ils risquent de rendre l'analyse de précision impossible.

L'idée consiste à collecter les cellules tumorales cultivées une à une à l'aide d'un microscope équipé d'une loupe supplémentaire afin d'être sûr de leur nombre exact, puis à les ajouter au sang, au lieu d'utiliser les habituels instruments de laboratoire qui permettent de compter uniquement « à la louche » les cellules tumorales cultivées. Il est ainsi possible de compter très précisément les cellules introduites et de se livrer à la même opération après filtration en les comptant sur le filtre.

Au bout d'une série de tests concluants, nous décidons de n'introduire qu'une seule cellule tumorale dans l'échantillon de sang d'un millilitre avant de le filtrer. Une goutte d'eau, donc, dans un océan. Il s'agit d'obtenir un niveau de sensibilité jamais atteint auparavant : retrouver une minuscule cellule tumorale perdue au milieu de milliards de cellules sanguines ! Une seule cellule peut se coller à la pointe de la pipette, aux parois du tube, ou à celles du bloc de filtration. Il faut donc se montrer plus que minutieux. Car retrouver cette cellule unique est un défi jamais envisagé dans le domaine de la recherche. Pourtant, de cette exigence extrême dépend l'aide que nous pourrions apporter aux patients.

Toutes les expériences sont réalisées avec trois paramètres différents : avec la cellule tumorale que nous souhaitons récupérer après filtration, avec contrôle négatif (sang sans cellule tumorale),

et avec contrôle positif (sang avec de nombreuses cellules tumorales). Et nous n'en croyons pas nos yeux : la méthode fonctionne. Nous retrouvons après filtration la cellule tumorale que nous avons introduite dans le sang.

Eurêka !

C'est une victoire extraordinaire. Et une découverte qui peut changer la vie des patients. Je décide de la baptiser ISET, comme la femme de Ramsès II. L'idée vient du fait qu'à l'époque je lisais un livre de Christian Jacq sur ce pharaon. Cette femme a su imposer sa présence auprès de ce souverain qu'elle a aimé et soutenu envers et contre tout. Mais surtout, ISET est un acronyme, qui signifie « Isolation by SizE of Tumor Trophoblastic cells ».

Les brevets sont déposés au nom des institutions publiques : l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, l'Inserm et l'université Paris-Descartes. Tous les résultats obtenus, étape après étape, sont publiés dans une revue scientifique d'audience internationale². Ce premier aboutissement représente une grande satisfaction, certes, mais aiguise encore mon impatience de faire reculer le cancer pour de bon, en sauvant le plus grand nombre possible de patients.

Je le dois à tous les malades dont j'ai croisé le regard, et plus encore à ceux qui m'ont donné, à moi médecin, d'extraordinaires leçons de courage et de sagesse.

1. Kohn E., Liotta L., « Molecular insights into cancer invasion : strategies for prevention and intervention », *Cancer Research*, 1995, 55 : 1856-1862 .

2. Vona G., [...], Paterlini-Bréchet, P., « Isolation by size of epithelial tumor cells. A new method for the immunomorphological and molecular characterization of circulating tumor cells », *The American Journal of Pathology*, 2000, 156 : 57-63.

Giovanna et les autres

Bien des fois, la mort d'un patient m'est apparue comme anormalement tragique. Ce sentiment d'injustice et d'impuissance s'est toujours trouvé renforcé quand la personne en détresse, au lieu de se replier sur elle-même et de cultiver un ressentiment compréhensible contre tous les bien-portants, a fait au contraire preuve d'ouverture, de générosité et d'une incroyable attention aux autres. Ces leçons de vie, qui m'ont été administrées par plusieurs patients, m'ont beaucoup aidée quand la tentation du découragement s'emparait de moi : si ces personnes en grande détresse étaient capables d'adopter une attitude souriante et forte alors que le pire les attendait, comment aurais-je pu penser ne serait-ce qu'un instant à renoncer ?

Aujourd'hui encore, la seule évocation de leur souvenir suffit à me remplir de bravoure et de détermination, quoi qu'il en coûte, pour parvenir à tuer le cancer. Et je dois reconnaître que leur souvenir m'accompagne, comme celui de leur courage hors du commun.

Un sourire inoubliable

Je suis encore en Italie quand je soigne une jeune femme d'une gentillesse fantastique, qui vient de se marier et qui a contracté une leucémie. Je ne me souviens plus de son prénom mais je n'oublierai jamais son visage. Elle est toujours souriante, malgré les infections à répétition, les hémorragies, les douleurs osseuses, sans parler de sa fatigue immense. Quel incroyable héroïsme, quelle force d'âme extraordinaire faut-il pour conserver le sourire en dépit de la souffrance !

Cette femme, que la maladie obligeait à renoncer à la vie qu'elle s'était choisie, m'a particulièrement frappée parce qu'elle a gardé le sourire jusqu'à son dernier soupir. Même le grand professeur qui venait l'examiner une fois par semaine était ébranlé. En réunion avec son équipe, bien que toujours écartelé par le dilemme terrible que connaissent tous les hématologues, il se montrait encore plus attentif à ce cas particulier. Les médicaments qui peuvent guérir des leucémies, on l'a vu, provoquent des dégâts considérables dans l'organisme. Pour exterminer les cellules tumorales, ils détruisent aussi celles qui sont saines. Si l'organisme du patient ne répond pas correctement, la seule solution, très dangereuse, consiste à augmenter les doses. Il y a donc en permanence – et c'était encore plus vrai quand j'ai commencé à travailler dans un service d'hématologie, car les connaissances étaient moins avancées – un équilibre à trouver entre l'élimination de toutes les cellules tumorales et le risque d'achever le patient en tuant trop de cellules normales indispensables à sa survie. Même en cas de réussite, le malade, au début du traitement, va de plus en plus mal, puis il se rétablit peu à peu, tandis que la leucémie ne fait pas de réapparition dans le sang.

Cela n'a malheureusement pas été le cas de cette jeune femme, dont l'organisme n'a pas répondu au traitement que nous lui avons administré, à des doses de plus en plus élevées. Nous avons tous fait le maximum : nous avons face à nous une personne jeune, touchée par cette grâce particulière propre aux amoureux, et qui avait la force de nous demander chaque jour à nous, ses médecins impuissants, comment nous allions alors que sa vie était en danger. C'était comme si elle s'efforçait de rendre notre journée moins déprimante. Je me souviens de m'être cachée parfois, après avoir été auprès d'elle, pour me donner le temps de refouler mes larmes, envahie pas la tristesse qu'elle ne puisse pas vivre son histoire

d'amour avec l'homme de sa vie. L'esprit réfugié « dans mon église intérieure », je me disais : « Mon Dieu pourquoi ? Aide-moi à faire tout mon possible pour elle. » Ce sont des moments de grande solitude qui marquent ma jeunesse et m'accompagnent même en dehors de l'hôpital, dans mes jours et mes nuits de jeune médecin. Ces expériences terribles sont aussi une chance, car elles apprennent à distinguer ce qui est important dans la vie de ce qui est futile. L'amour de chaque instant pour ses proches, les liens de famille et d'amitié, la passion pour le travail, le sens donné à l'existence, la gratitude pour chaque instant de vie, même quand elle n'est pas facile, voilà ce qui compte. Tout le reste est plus ou moins accessoire.

Elle est morte à l'hôpital. Elle est partie avec amour, avec courage, avec une telle générosité qu'elle ne s'est pas laissée entacher par la maladie. C'est rare. Le cancer, habituellement s'attaque à l'âme à travers le corps. Il distille la peur et sème le désespoir. Celles et ceux qui parviennent à le tenir en respect pour qu'il ne colonise pas leur esprit font preuve d'une force admirable.

Luciana

Ce n'est pas le seul cas de courage extraordinaire que j'aie rencontré. Luciana, une de mes amies proches, est décédée des suites d'un cancer assez récemment. Peu de temps avant sa mort, je l'ai appelée pour lui demander de ses nouvelles, parfaitement ignorante de la maladie qui la frappait. Elle habitait dans le sud de la France. Elle m'a alors informée qu'on lui avait diagnostiqué un cancer plusieurs mois auparavant. Pour toute réponse à mes interrogations angoissées – pourquoi ne m'avait-elle rien dit pendant tout ce temps, alors que nous nous étions parlé à plusieurs reprises ? –, elle m'a répondu qu'elle ne voulait pas m'inquiéter, qu'elle était bien soignée. Face à mes questions de plus en plus pressantes, elle m'a avoué que ses médecins n'avaient pas très bien compris où se situait le mal : peut-être aux ovaires, peut-être un peu partout. Même si je n'en laissais rien paraître, j'étais toujours plus alarmée tandis qu'elle se voulait rassurante. Elle semblait plus inquiète de me faire souffrir de cette annonce que de sa propre maladie. Et jusqu'au bout, elle a gardé le cap. C'était une Italienne. Une architecte d'une humanité incroyable. Je l'avais rencontrée dans un train à l'époque où je faisais beaucoup d'allers et retours entre la France et l'Italie, avec mon fils aîné qui était petit. Elle avait épousé un Français et connaissait mon pays d'adoption beaucoup mieux que moi à l'époque. Nous sommes devenues très proches, profondément amies.

Quand je la voyais, à la fin de sa vie, elle arrivait miraculeusement à me faire oublier qu'elle avait un cancer. Elle était gaie, rayonnante, joyeuse. Deux mots en réponse à mes questions sur sa santé pour me dire les paresthésies aux pieds dues aux traitements et ce méchant liquide qui s'accumulait dans son ventre, et elle orientait la conversation vers son travail, ses recherches, ses écrits. Ses yeux s'illuminaient de passion contagieuse quand elle parlait de ses travaux. Elle m'a confié un jour avec un regard malicieux, alors qu'elle était déjà très malade, que depuis l'annonce du diagnostic elle prenait encore plus de goût à chaque petite chose du quotidien. Quelle leçon de vie ! Et quel vide quand elle est partie !

Giovanna

Tandis que je m'escrimais, au milieu des années 90, à trouver un moyen de filtrer le sang afin d'en isoler les cellules tumorales circulantes, une jeune chercheuse italienne a fait acte de candidature pour travailler dans mon équipe. Giovanna a prélevé, comme moi, des dizaines de fois son propre sang pour nos expériences de filtration.

Au cours de l'été 1999, alors que nous avons soumis à l'*American Journal of Pathology* l'article scientifique sur notre méthode pour isoler les CTC par la taille, puis les identifier sans risque d'erreur, et que nous sommes en attente d'une réponse, je reçois un appel téléphonique de Giovanna, qui est partie prendre un peu de repos auprès de ses proches en Italie. Sa voix douce et chaleureuse, comme à l'accoutumée, laisse à peine percevoir un accent de lassitude peu habituel chez elle. Je lui pose des questions. Elle ne met pas longtemps à me livrer une terrible information : des examens médicaux viennent de révéler qu'elle souffre d'un cancer du côlon.

Giovanna n'a que trente-quatre ans ! D'emblée, l'injustice m'apparaît dans toute sa cruauté : non seulement elle est très jeune, mais elle travaille sur le cancer toute la journée ! Elle a même donné son sang à de nombreuses reprises pour nous aider à détecter les CTC. Et, par une ironie mordante, ces centaines de prélèvements et d'examens ne lui ont été d'aucun secours pour découvrir au plus tôt, donc avec les meilleures chances de guérison, le mal qui la ronge !

Alors qu'en ce mois de juillet le cancer est déjà bien installé, Giovanna me dit avoir remarqué depuis quelque temps du sang dans ses selles mais ne pas s'en être inquiétée, attribuant ces saignements à des hémorroïdes. Puis à ce premier symptôme inquiétant et persistant s'est ajoutée une fatigue inhabituelle. Giovanna s'est résolue à consulter. Le verdict est terrible : la tumeur primitive dans le côlon a déjà produit des métastases dans le foie.

Quand elle prononce le mot « métastases », dont elle connaît mieux que personne l'exacte signification, Giovanna craque. Sa voix se brise, les larmes ne sont pas loin mais mon amie se ressaisit et triomphe courageusement de cette vague de désespoir.

Je perçois au plus profond de moi-même les efforts surhumains qu'elle déploie pour ne pas me faire supporter si peu que ce soit le

poids de sa détresse. Mais le sol se dérobe sous mes pieds. J'ai toujours éprouvé un sentiment affectueux et protecteur envers mes collaborateurs, sentiment encore plus fort à l'égard de Giovanna, dont j'apprécie les qualités humaines, la sensibilité, la générosité unique et irremplaçable. Je voudrais tant, en cet instant précis, la prendre dans mes bras !

Puis la fureur et l'incompréhension s'emparent de moi. Comment la maladie a-t-elle pu nous échapper, alors que nous testons quotidiennement notre sang, Giovanna et moi-même, pour les besoins de nos expériences de filtrage ? Je passe une partie de mon week-end à reprendre toutes les expériences effectuées avec le sang de mon amie. Par un hasard cruel, celui-ci a toujours été mélangé, avant filtration, à des cellules tumorales cultivées. Ses propres cellules se sont donc confondues avec celles que nous avons ajoutées à son sang. Comment pouvions-nous imaginer qu'une jeune femme aussi énergique était malade ?

Depuis ce jour, je propose systématiquement à mes collaborateurs et à leurs familles de se faire tester, s'ils le souhaitent.

Dès le mois de septembre 1999, Giovanna est opérée dans l'un des meilleurs services hospitaliers de Paris, puis traitée par chimiothérapie. Après la deuxième intervention chirurgicale destinée à la débarrasser des métastases au foie, je lui rends visite. Elle me reçoit avec son sourire habituel, et m'assure que « tout va bien ».

Je tente de donner à la conversation un tour léger, car je ne suis pas venue jusqu'à elle pour l'accabler de mon inquiétude, mais je ne peux m'empêcher de lui confier combien j'admire son courage. Elle a l'air sincèrement surprise de ma remarque :

– Tu sais, Patrizia, je n'ai pas le choix. À ma place, tu ferais la même chose...

Je l'espère en effet, mais comment en être sûre. Puis elle ajoute, en guise de confiance :

– J'ai plus pleuré quand j'ai appris que mon père souffrait d'un lymphome que quand on m'a annoncé que j'avais un cancer...

Giovanna était ainsi. Merveilleuse. Lumineuse. Généreuse.

Elle n'était pas médecin, mais elle avait complètement assumé la mission de notre équipe. En sortant de l'hôpital, elle refuse de s'arrêter de travailler. Elle veut revenir participer à nos travaux dans les meilleures conditions. Pour ce faire, elle obtient de moi que je garde le secret absolu sur le mal qui la ronge. Elle redoute la pitié et la commisération. Elle ne veut pas que le regard des autres sur elle

se modifie.

Giovanna vient tous les matins au laboratoire pour une journée de travail. Personne ne devine quoi que ce soit, même pas que certains jours elle porte une poche à chimiothérapie dissimulée sous sa blouse.

Même à moi qui m'enquiers régulièrement de son état de santé, Giovanna se confie peu sur sa maladie. Elle s'exprime toujours à demi-mot et se contente de m'informer sur l'évolution de son cancer quand elle le juge nécessaire. Un jour, pourtant, elle évoque son cousin, atteint du même mal qu'elle. Nous revenons, en voiture, d'une réunion scientifique à l'hôpital européen Georges-Pompidou. Elle est assise à côté de moi. Elle me dit, en déployant de grands efforts pour conserver un ton égal et neutre :

– Il a le même cancer que moi, avec des métastases au foie.

Puis elle se reprend :

– Il a eu... Il est déjà mort.

Un grand silence s'installe dans l'habitable. Pour la première fois, Giovanna a ouvert par mégarde une petite brèche sur sa souffrance. Elle connaît aussi bien que moi l'issue très probable de sa maladie. Et elle y pense, évidemment. Au point de laisser sa parole la mentionner.

Aucune syllabe ne parvient à sortir de ma bouche. Je suis interdite. Même si le médecin que je suis n'a guère de doute sur le pronostic vital très défavorable attribué à Giovanna, je n'ai jamais voulu me le formuler clairement.

Je suis bouleversée par cette révélation qui n'en est pas une. Je ne peux plus conduire. J'arrête la voiture. Dans un élan irrépressible, je serre mon amie dans mes bras, pour lui faire sentir mon affection profonde. Que puis-je d'autre pour elle ?

Un instant plus tard, je me dis que Giovanna se conduit d'une façon diamétralement opposée à celle du « patient zéro ». Avec un courage à couper le souffle, elle regarde la vérité en face mais tente de l'épargner à son entourage pour le préserver. Quelle leçon !

Je ne relâche pas mon étreinte. Nos larmes coulent, chaudes et muettes. Il n'y a rien à ajouter face au mystère de la destinée humaine et au vertige de l'infini qui nous attend tous. Seul l'amour peut constituer une réponse. C'est cet élan qui me conduit à proposer un pacte à mon amie :

– Giovanna – ma voix s'est cassée dès la seconde syllabe, mais je veux poursuivre –, je ne sais pas combien de temps va se poursuivre ma propre vie, mais si elle dure plus longtemps que la tienne, je te

promets que tu vivras en moi comme une flamme et que jamais – je l'ai serrée plus fort dans mes bras –, jamais je n'arrêterai de me battre pour prolonger et améliorer la vie des patients. Nous mènerons ensemble ce combat. Et rien ne pourra nous arrêter.

Giovanna penche sa tête sur mon épaule. Je ne sais pas à quoi elle pense exactement. Mais j'ai la certitude que c'est un moment d'éternité qui nous unit.

Ensuite, je vis dans la hantise qu'elle rechute. Un an et demi plus tard, elle commence à se plaindre de douleurs au dos. Il ne faut pas être devin, vu son passé médical, pour suspecter des métastases osseuses. Giovanna va consulter un grand professeur... qui lui prescrit des antalgiques. Ce mandarin révérend de tous ne voit même pas l'utilité d'un examen radiologique !

Les douleurs sont de plus en plus insupportables. La radio, qu'on finit par lui faire passer, révèle l'existence de métastases osseuses. Cela prouve que même un excellent oncologue peut se montrer aveugle, à moins qu'il connaisse trop bien ce qui va suivre et protège le patient quelques instants encore avant le précipice. Je crois en effet que c'est un métier qui use énormément, qui incite certains médecins à ignorer la maladie pour laisser autant que possible une sorte de sursis d'insouciance au patient.

Malgré cette funeste nouvelle, malgré les douleurs qui s'amplifient, Giovanna refuse d'arrêter de travailler et redouble d'ardeur sur nos recherches. Elle est tellement épuisée qu'un jour elle manque de s'évanouir dans le laboratoire. J'ai juste le temps de la rattraper avant qu'elle tombe, de la prendre dans mes bras et de la raccompagner chez elle. Elle doit renoncer à participer à nos travaux, et se résout à regagner l'Italie.

Je vais la voir et la retrouve calme et sereine malgré la douleur. Inutile d'évoquer la promesse qui nous lie au-delà de tout. Il est évident que nous l'avons en tête. Bientôt, elle accepte la proposition qui lui a été faite de s'endormir progressivement en calmant ses souffrances.

C'est ainsi que Giovanna est partie, dans la douceur et la discrétion, comme un ange passe.

En la perdant, je perdais aussi ma meilleure collaboratrice. Mais ce n'était pas le moment de renoncer, bien au contraire. La chance que nous avons eue de réussir à isoler des cellules tumorales circulantes rarissimes grâce à la filtration du sang devait maintenant se concrétiser pour sauver des vies.

Le combat n'était pas terminé, loin de là. Car les lois rigoureuses de la recherche ne sont rien comparées à la concurrence

internationale féroce qui sévit entre les équipes qui travaillent sur les mêmes sujets. Un appétit de réussite, de pouvoir et d'argent qui suscite, parfois, des comportements sans foi ni loi.

Science business

Les personnalités qui m'inspirent et me servent de modèles depuis ma jeunesse sont celles qui ont une vision et qui vouent leur vie à la défendre. C'est une forme de cohérence qui peut parfois coûter très cher. Mais des personnes aussi différentes que Gandhi ou le juge Falcone sont allées au bout de leur quête et de leurs convictions.

À mon modeste niveau, je m'efforce aussi de rester fidèle à mes valeurs car c'est sur elles qu'est fondée ma force dans la vie.

Évidemment, je ne suis pas née de la dernière pluie. Au début des années 2000, quand il s'agit de publier le résultat de nos premières découvertes, je sais déjà combien la compétition internationale entre chercheurs est impitoyable. Elle trouve un premier terrain d'affrontement dans les publications scientifiques. Un travail scientifique est en général le fruit d'une œuvre d'équipe. Dans les articles scientifiques, les auteurs qui signent en premier sont en général ceux qui réalisent la majorité des tests et ceux qui signent en dernier sont en général les « metteurs en scène » et concepteurs de tout le travail et aussi ceux qui trouvent les financements pour le réaliser.

L'ambiance générale y est très concurrentielle. Quand ils sont parvenus à une découverte notable, les chercheurs envoient leur projet d'article à un journal, qui le soumet à un comité d'experts anonymes. Cet article doit contenir une revue de la littérature existante, pour démontrer quel est l'apport de la découverte, et fournir l'ensemble des méthodes et résultats de laboratoire, afin que les confrères chargés d'évaluer la qualité du travail accompli puissent se prononcer en connaissance de cause. C'est le principe de la *peer review* ou évaluation par les pairs, en vigueur dans toutes les disciplines scientifiques.

Indispensables publications

Comme nous travaillons tous sur des sujets très pointus, ces « pairs » choisis pour lire les articles que nous soumettons sont des spécialistes qui travaillent plus ou moins dans notre domaine. En général, ils sont au moins trois, et non rémunérés pour cette activité. Si leurs recherches portent exactement sur le même domaine que celui abordé dans l'article, ils sont très compétents pour juger de son contenu mais risquent d'émettre un avis biaisé, parce qu'ils ne veulent surtout pas qu'une équipe concurrente fasse la course en tête en annonçant des avancées significatives avant eux. Si, au contraire, leur activité est plus éloignée du cœur du sujet, il n'y a pas de conflit d'intérêts mais ils peuvent refuser de vérifier le contenu de l'article simplement parce qu'ils n'en comprennent pas la portée ou s'estiment incompetents pour en juger, ou encore considèrent cette lecture comme une perte de temps. Dans tous les cas, il n'y a pas de bonne solution, et la *peer review* est considérée, y compris par les Anglo-Saxons qui mènent la danse depuis longtemps, comme la moins mauvaise en matière d'évaluation scientifique.

Il est donc nécessaire de s'y soumettre, puisque, sans article publié dans une revue internationale de bon niveau, il n'y a pas de reconnaissance académique possible. À chacun de ces journaux scientifiques est attribué chaque année un « facteur d'impact » calculé en fonction du nombre moyen de citations recueillies par les articles qui y ont été publiés au cours des cinq années précédentes. Plus le facteur d'impact est élevé, plus la revue est considérée comme influente et prestigieuse, et plus les articles publiés bénéficient d'une grande visibilité. *Cell* a par exemple un facteur d'impact parmi les plus élevés, 33, dans le domaine de la biologie cellulaire et moléculaire. Le *New England Journal of Medicine*, avec 59 de facteur d'impact, bénéficie de la même position dominante pour ce qui concerne la recherche clinique... *Idem* pour *Nature*, 38, et *Science*, 35, pour la recherche fondamentale. Mais, de toute façon, publier est nécessaire. Et, si le barrage est trop fort, mieux vaut le faire dans une revue d'ordre inférieur que se retirer de la course.

La carrière, les salaires, les postes, et surtout le financement de ses recherches, c'est-à-dire l'ensemble du destin professionnel d'un chercheur, dépendent de ces revues. Aux États-Unis, une partie de la rémunération d'un scientifique est indexée sur la qualité et la fréquence de ses publications. Un directeur de laboratoire, par

exemple, ne trouve pas de financement s'il n'a pas signé plusieurs articles dans des revues de haut niveau et si son travail n'a pas été abondamment cité par d'autres chercheurs. Ces aspects qui lient le prestige et le salaire des chercheurs aux publications scientifiques ne sont pas étrangers à des rétractations d'articles qui, bien que non fréquentes, ont eu lieu dans le passé suite aux protestations relatives à des résultats publiés qui étaient clairement faux.

Une récente étude publiée par le professeur Ioannidis¹, de l'université de Stanford, a montré que non seulement plusieurs résultats publiés relatifs à des études cliniques sont faux, mais que beaucoup de vrais résultats sont inutiles ! Cela montre bien que certaines publications scientifiques, liées à des intérêts économiques, peuvent être biaisées ou contaminées par d'autres intérêts que celui de faire avancer la science.

En outre, si la qualité scientifique des travaux soumis à l'évaluation des pairs compte évidemment beaucoup, le relationnel est également une variable parfois non négligeable. Ainsi, les équipes américaines peuvent particulièrement en bénéficier car les États-Unis ont été à l'origine de ce système de *peer review*. Une grande partie des journaux scientifiques qui comptent dans le domaine biomédical sont basés aux États-Unis. Et rencontrer dans une réunion, un congrès, un cocktail, le directeur d'une revue médicale qui a pignon sur rue ne peut pas nuire. Inversement, se faire des ennemis dans ce milieu peut engendrer de grands déboires.

Je suis moi-même examinatrice anonyme. Je m'oblige à m'en tenir à des arguments purement scientifiques et objectifs. J'essaie alors d'apporter, comme d'autres scientifiques rigoureux, le jugement le plus objectif pour faire avancer la science.

Comme un match de football

La nature humaine est donc ainsi faite que certains examinateurs sont tentés d'émettre une opinion défavorable sur des articles qui, s'ils sont publiés, feront de l'ombre à leurs propres recherches. Ainsi, certains scientifiques, au lieu d'être unis et coopératifs avec leurs confrères dans le but commun de faire avancer la science, se comportent comme des joueurs de football qui font des croche-pieds aux joueurs adverses pour marquer un but, décrocher une publication scientifique. C'est exactement ce que j'ai expérimenté. J'avais beaucoup travaillé avant de finaliser l'article sur l'isolement des cellules tumorales dans le sang par la méthode ISET, que je voulais publier dans le prestigieux *Nature Methods*. Non seulement le travail technique accompli pour arriver à ces résultats avait été énorme, mais il avait fallu défier des dogmes, trouver des solutions, en somme déplacer des montagnes et créer de nouvelles connaissances. L'élaboration de l'ensemble du texte demande beaucoup de minutie et de détermination, afin de décrire les tests réalisés en laboratoire, les validations et les données obtenues de la façon la plus précise et détaillée possible pour que d'autres scientifiques puissent les reproduire s'ils le souhaitent. Il faut ensuite fournir une interprétation scientifique et rigoureuse des résultats et les commenter par rapport aux données de la littérature dans le même domaine.

Quand je propose le papier sur ISET à *Nature Methods*, l'éditeur se montre très intéressé. Mais les trois examinateurs anonymes semblent beaucoup moins enthousiastes. Ils écrivent même comme un seul homme, dans leur compte rendu défavorable, que ce que nous décrivons est impossible. Ils s'expriment en des termes plus diplomatiques bien entendu. Ils prennent le temps d'assurer qu'ils considèrent nos données comme intéressantes. Mais ils n'en démordent pas : il est peu probable que nos conclusions soient justes ; il doit donc y avoir un biais quelque part. Ils n'argumentent pas plus pour justifier cette descente en flammes.

Quand je reçois l'avis de refus de la part de *Nature Methods*, je suis outrée par l'attitude non scientifique de mes pairs, qui nient quatre ans de travail acharné. Je suis aussi un peu désespérée : je sais que d'autres équipes internationales poursuivent le même objectif que nous. J'ai même une petite idée sur l'identité de ces reviewers qui sont des concurrents directs. Ce refus me paraît tellement injustifié que j'écris à l'éditeur pour regretter l'absence

d'arguments scientifiques dans les propos avancés pour réfuter notre article. Je ne trouve pas cela correct et propose d'accueillir les examinateurs dans notre laboratoire pour qu'ils voient eux-mêmes les résultats. Refus poli mais catégorique : impossible de procéder ainsi car les reviewers sont anonymes et doivent le rester.

Ainsi, plusieurs années de recherche peuvent être réduites à néant par des scientifiques partiels, voire jaloux, qui n'ont même pas l'obligation de justifier leur avis. C'est le point faible de la *peer review*.

J'avais eu plus de chance quelques années auparavant. La revue britannique *Lancet* avait refusé en 1995 mon premier article sur le cancer du foie et l'infection par le virus de l'hépatite C. À la lecture du compte rendu négatif, il apparaissait que les examinateurs n'avaient rien compris au propos, puisqu'ils employaient des arguments erronés. Mes protestations auprès de l'éditeur et mes arguments furent entendus : il décida de publier l'article.

Mais cette fois, les reviewers sont plus rusés, car ils ne donnent pas d'arguments pour leur refus. Ils émettent juste une « impression » que les résultats ne leur semblent pas réalistes. En gros, ils n'y croient pas. Face à trois avis du même genre, l'éditeur de *Nature Methods* ne peut que refuser la publication. Notre article a été par la suite publié par un autre journal, l'*American Journal of Pathology*, pas aussi prestigieux que *Nature Methods* mais d'excellent niveau. Ce qui démontre que les examinateurs de *Nature Methods* n'avaient pas été objectifs est que, par la suite, notre méthode ISET a été reproduite par plusieurs dizaines d'équipes dans le monde, a inspiré d'autres chercheurs à suivre la piste que nous avions tracée et a permis de réaliser et de publier plus de cinquante articles scientifiques indépendants, c'est-à-dire non financés par l'industrie, et de haut niveau. Un succès qui contraste avec l'incrédulité initiale à laquelle nous avons dû faire face. En fait, nous avons une conviction très profonde qui nous a aidés : la vérité, tôt ou tard, gagne toujours.

Les pressions de l'industrie

À cette époque, le doyen de la faculté de médecine Necker m'a fait connaître le livre de Marcia Angell, rédactrice en chef pendant quinze ans du *New England Journal of Medicine*. Elle a démissionné de son poste, avec des collègues, pour protester contre la mainmise de l'industrie pharmaceutique et biomédicale sur la publication des articles².

Cette femme lumineuse à la carrière remarquable n'a pas dérogé à ses principes et a dénoncé avec courage les interférences du monde du business sur les publications scientifiques. Médecin Diplômé de la Boston University School of Medicine, également formée en Allemagne grâce à une bourse Fulbright, elle devient pathologiste, puis éditeur exécutif du *New England Journal of Medicine (NEJM)* en 1988 et éditeur chef en 1999. Ce journal est le plus prestigieux pour la publication des études cliniques, ces larges études qui coûtent plusieurs millions de dollars et dont les résultats déterminent la diffusion planétaire d'un nouveau traitement ou d'une nouvelle approche diagnostique. Autrement dit, une fois que le *NEJM* a publié des résultats positifs, la voie du succès commercial est grande ouverte. Cette publication est donc très souvent liée à des enjeux énormes : les coûts des études, l'évaluation de leurs méthodes et résultats, les analyses statistiques et l'évaluation de leurs conclusions, avec un aspect « business » évident, du moins pour les nombreuses études financées par les grandes compagnies pharmaceutiques et du diagnostic. Après la soumission des articles au *NEJM* et leur analyse par des examinateurs, la décision de publier les résultats dans le journal revient aux éditeurs.

Marcia Angell a révélé les conflits d'intérêts grandissants qui existent au sein de ce système. « Les sponsors industriels se sont impliqués de plus en plus profondément dans tous les aspects de la recherche menée sur leurs produits, au point de concevoir eux-mêmes les études, d'effectuer l'analyse des données, d'écrire les articles et enfin, au point de décider de publier ou non les résultats. [...] Ainsi, il n'est pas surprenant d'apprendre qu'il existe des preuves solides du fait que les résultats de la recherche sponsorisée par les firmes sont favorables aux médicaments des commanditaires. Cela s'explique d'une part par la non-publication des résultats défavorables, et d'autre part par le fait que les résultats favorables font l'objet de publications répétées, sous forme à peine différente. Sans parler de la réécriture qui fait paraître sous un jour favorable

même des résultats négatifs de la recherche sur un médicament. [...]Les études sont elles-mêmes souvent biaisées dès leur conception de façon à déboucher presque inévitablement sur des résultats favorables aux laboratoires qui financent la recherche. Il existe plusieurs possibilités de faire cela : par exemple, le médicament utilisé comme terme de comparaison peut être administré à une dose trop faible pour avoir l'effet recherché, ce qui donnera l'impression que la molécule du sponsor est plus efficace. Ou alors les investigateurs peuvent administrer une dose trop forte, ce qui aura pour résultat de produire plus d'effets secondaires que la molécule du sponsor. [...] Les manipulations sont nombreuses et imprègnent le système dans son ensemble et les cliniciens n'ont plus moyen de savoir quels sont l'efficacité et le profil de sécurité réels des médicaments qu'ils prescrivent, et il est fort probable que ces produits sont loin d'avoir les qualités que leur prêtent les publications médicales. »

On peut retrouver son analyse et cette dénonciation dans l'article : « Marcia Angell dénonce la manipulation de la recherche clinique et le contrôle de l'information médicale par l'industrie pharmaceutique³. »

Les choses n'ont malheureusement pas beaucoup changé depuis les dénonciations de Marcia Angell en 2005. Les universités sont depuis plus attentives aux situations de conflit d'intérêts mais les sommes nécessaires pour les études cliniques sont tellement élevées que bien souvent elles ne sont pas à la portée des universités, centres académiques ou autres instances de financement indépendantes. Et bien sûr les développements qui concernent le cancer ne sont pas exempts de ces risques de dérive à but lucratif. Ainsi, il faut distinguer clairement les études et publications que l'on appelle « indépendantes », c'est-à-dire non financées par l'industrie, dont les résultats ne sont donc pas biaisés par des intérêts industriels. Les auteurs sont obligés d'indiquer leurs relations avec les possibles financements industriels, mais elles sont souvent signalées dans une minuscule note à la fin de l'article.

Toutefois, même ces règles basiques sont parfois bafouées par des grands groupes. C'est ce que j'aurai l'occasion de découvrir par la suite⁴.

-
1. John P. A. Ioannidis, « Why most clinical research is not useful », *PLOS Medicine*, 21 juin 2016, 13 : 1-10.
 2. Marcia Angell, *The truth about the drug companies : how they deceive us and what to do about it*, New York, Random, 2005.
 3. <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/09/18/marcia-angell-denonce-la-manipulation-de-la-recherche-cliniq.html>.
 4. Un collègue nous révélera qu'une grosse compagnie de diagnostic lui reverse l'intégralité des sommes dépensées pour son étude réalisée avec leur appareil une fois qu'elle a été publiée. Ainsi, l'article scientifique ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Astérix et les Romains

À l'époque où on développe ISET, une équipe financée par une multinationale travaille depuis plusieurs années sur la même problématique que nous : comment extraire du sang les très rares cellules tumorales circulantes ? J'en suis informée par leurs présentations aux congrès.

Je sais pourtant, pour l'avoir testée, que leur approche est imprécise. Comment est-ce possible, alors que leurs moyens sont presque sans limites, par rapport aux nôtres qui sont très réduits ? L'explication est peut-être qu'ils n'ont pas fait tous les efforts possibles pour savoir quelle approche pouvait être vraiment utile aux patients, alors que notre détermination à développer une méthode qui améliore la vie des malades nous a guidés. Ainsi, ils n'ont pas testé comme nous l'hypothèse – fausse – selon laquelle toute cellule d'organe présente dans le sang est forcément tumorale. Nos tests sur ce sujet, que nous avons par la suite publiés, avaient montré que, s'il y a une inflammation, comme une prostatite, ou une infection, ou encore une biopsie, ou même compression d'un organe à cause d'une chute ou d'un choc, des cellules d'organe parfaitement normales peuvent se retrouver dans le sang. Nos organes sont en effet comme des éponges et il ne faut pas grand-chose pour qu'ils diffusent dans le sang un très petit nombre de cellules. Notre compétiteur, partant du principe erroné que les cellules d'organe présentes dans le sang sont forcément tumorales, a donc développé un système et une machine pour détecter les cellules d'organe dans le sang, sans se soucier des faux positifs possiblement engendrés par cette démarche. De plus, il s'est basé sur l'hypothèse selon laquelle toutes les cellules d'organe, y compris les cellules tumorales dérivées d'organes, fabriquent des protéines dites « épithéliales » qui se situent dans leur membrane, et il a

fabriqué des anticorps, c'est-à-dire d'autres protéines qui les reconnaissent et se lient à elle. Puis il a attaché ces anticorps à des molécules magnétiques. En mettant le sang en contact avec les anticorps puis avec un aimant, les cellules d'organe qui se sont collées aux anticorps peuvent être extraites du sang.

À l'époque, nous savions déjà que le postulat selon lequel toute cellule d'organe qui se trouve dans le sang est tumorale était faux. Nous avons alors testé l'autre postulat sur lequel leur méthode est basée, c'est-à-dire que toute cellule tumorale exprime ces fameuses protéines épithéliales. Nous avons soumis des dizaines de tissus de différents cancers solides à une analyse immunohistochimique, fondée sur le fait qu'un anticorps se lie aux protéines épithéliales présentes dans les cellules tumorales et permet de visualiser leur présence. À notre grande surprise, nous constatons que ces protéines épithéliales sont absentes dans un pourcentage variable de cellules tumorales, le plus souvent la moitié d'entre elles environ¹. Pourquoi ? Nous l'ignorons alors. Le mécanisme responsable de la perte des protéines épithéliales dans certaines cellules tumorales ne sera étudié et compris que dix ans plus tard, en particulier par l'équipe du professeur Weinberg du Massachusetts Institute of Technology². Nous n'avons pas, pour notre part, le temps de nous arrêter sur les raisons de ce phénomène, occupés que nous sommes à essayer d'isoler les CTC du sang et à les identifier avec certitude.

Mais si un nombre important de cellules tumorales n'exprime pas les protéines épithéliales, la stratégie basée sur les anticorps ne peut être valide. Elle produit en effet de faux négatifs, puisqu'elle ne parvient pas à capturer toutes les CTC présentes dans le sang. Nous publions donc deux articles dont les résultats impliquent que la méthode de l'autre équipe est imprécise. Le premier explique que seulement une partie des cellules tumorales expriment les protéines épithéliales (cf. note 1). Le second prouve que, à l'inverse, des cellules épithéliales non tumorales peuvent se retrouver dans le sang à la suite d'une inflammation telle que la prostatite³. La recherche des CTC par anticorps peut donc perdre des cellules tumorales et créer des résultats faux négatifs et capturer des cellules non tumorales créant ainsi des faux positifs, des patients que l'on croit atteints de cancers alors qu'ils ne le sont pas. Quand les études du professeur Weinberg ont été publiées presque dix ans après, nous avons appris que les cellules tumorales qui n'expriment pas les cellules épithéliales sont les plus malignes, c'est-à-dire celles qui ont le plus de probabilité de circuler dans le sang et d'aller créer des métastases. Puisque ces cellules ne sont pas détectées par la méthode basée sur les anticorps, il était clair qu'elle risquait de manquer les CTC les plus dangereuses.

Un autre aspect concernant la sensibilité de la détection des CTC avait émergé de nos recherches. Nous avons constaté que, si on attend trop longtemps avant de traiter le sang prélevé chez le patient par notre méthode ISET, beaucoup de cellules tumorales seront perdues. En effet, la membrane de ces cellules rarissimes est abîmée par des molécules qui s'accumulent dans le sang au cours du temps. Ce problème caractéristique des cellules rares circulantes n'est toujours pas résolu, malgré les efforts de plusieurs équipes internationales.

Ainsi, nous établissons les règles d'utilisation d'ISET et indiquons que le sang doit être traité par ISET au plus vite et en tout cas dans les cinq heures suivant le prélèvement. Mais cette restriction est certainement jugée très gênante du point de vue commercial par l'autre équipe. Si le sang pouvait être stocké, il serait possible de l'envoyer par la poste, de le faire analyser à distance et d'augmenter le nombre de tests réalisés. C'est pour cette raison que l'équipe développe un tube contenant un réactif qui sert à prélever le sang et à le « stabiliser », c'est-à-dire à conserver les cellules dans le sang pendant 96 heures.

Fascinés par l'annonce de ce développement et par la publication qui la décrit, nous nous procurons le réactif et le testons dans notre laboratoire. S'il avait fonctionné, nous aurions pu l'acheter pour l'utiliser avant ISET. Malheureusement, nous observons que ce réactif fait perdre entre 40 et 50 % des cellules tumorales que nous ajoutons au sang !

À partir des années 2000, des dizaines, voire des centaines d'études cliniques sont réalisées avec la méthode basée sur les anticorps et le sang prélevé avec le réactif stabilisateur. Les équipes qui l'utilisent s'aperçoivent de sa faible sensibilité et commencent à en discuter dans les congrès. Sept équipes scientifiques comparent ISET à la méthode basée sur les anticorps chez des séries de patients cancéreux et toutes concluent dans leurs publications indépendantes qu'ISET est beaucoup plus sensible⁴. Pour finir, une équipe scientifique publie en 2014 un article démontrant noir sur blanc que le stabilisateur « miracle » fait perdre 48 % des cellules tumorales après seulement 24 heures de stabilisation du sang⁵. Notre credo, selon lequel la vérité finit toujours par éclater, se confirme encore une fois.

Il n'y a donc aucun doute que cette approche fondée sur les anticorps crée de faux positifs et de faux négatifs, et qu'elle présente un défaut de sensibilité et de spécificité : deux critères scientifiques fondamentaux. De notre petit poste d'observation, retranchés

comme Astérix et Obélix contre les Romains, notre équipe a tout de suite vu qu'essayer de contrer les industriels de la méthode basée sur les anticorps était inutile. Il fallait continuer de tracer notre voie, tête baissée, sans se soucier de rien d'autre que d'essayer d'aider les patients. La vie déciderait pour le mieux.

Nous devons développer, à partir des outils que nous avons mis au point, une machine qui permettrait à d'autres équipes scientifiques de tester notre méthode dans leurs laboratoires et de l'appliquer à des patients atteints de différents types de cancer pour évaluer son utilité. Néanmoins, je ne tarderais pas à aller de surprise en surprise concernant l'emprise du business sur tout ce qui touche au cancer.

La méthode basée sur les anticorps a été développée avec la plus grande maîtrise industrielle, les meilleurs ingénieurs, les plus éminents spécialistes en « développement produit », en matière réglementaire, en études cliniques, en marketing, et les managers du diagnostic les plus pointus pour mettre en musique toutes les opérations. L'excellence du savoir-faire industriel alliée au soutien financier de la grande multinationale semblait irrésistible. Par comparaison, notre équipe minuscule de trois à six personnes, selon les moments et les fonds disponibles, passait pour un moustique face à l'éléphant. Pourtant, c'est à peine crédible mais c'est établi, tous ces « grands » n'ont pas vu ce que nous avons vu. Je n'ai pas d'explication. Je décris juste ce qui désormais appartient à l'histoire et est gravé dans les articles, dans de nombreux documents concernant le développement d'ISSET et de la méthode basée sur les anticorps⁶. De fait, je ne pense pas que la compagnie en question ait perçu notre équipe comme « concurrente ». Leurs scientifiques ont certainement vu tous les articles publiés dans le monde entier avec notre méthode ISSET, mais une poignée de scientifiques qui se bat pour les patients cancéreux dans un laboratoire académique ne peut pas être ressentie comme une menace par un grand groupe structuré et auréolé de toute la reconnaissance industrielle. De notre côté, nous ne concevons pas la compétition comme une lutte pour la suprématie ou pour la victoire. Nous sommes juste ciblés, âme et corps, pour aider les patients. C'est tout ce qui nous intéresse.

En 2012, une équipe franco-allemande publie que la méthode basée sur les anticorps détecte des « fausses cellules tumorales », c'est-à-dire des cellules définies CTC par la méthode mais clairement juste des « cellules d'organe non tumorales » chez des patients avec pathologies intestinales bénignes, confirmant ainsi notre vision⁷. À partir du moment où l'appareil pour réaliser ISSET a été disponible permettant à d'autres équipes d'utiliser la méthode, les scientifiques

ont pu la comparer à l'approche basée sur les anticorps et ont publié des articles indépendants montrant que cette deuxième, à la différence d'ISET, ne détecte pas les cellules tumorales circulantes les plus malignes, celles qui n'expriment pas les protéines épithéliales⁸. Puisque ISET ne capture pas les cellules par l'utilisation d'anticorps mais en exploitant leur taille plus grande, elle isole tous les types de CTC sans en perdre, et surtout, sans perdre les pus malignes et dangereuses. Dieu merci, nos efforts produisaient des résultats susceptibles, d'après nos connaissances scientifiques, d'aider vraiment les patients cancéreux.

Marketing biomédical

J'ai entendu certains industriels et même certains experts de fonds d'investissement expliquer que, finalement, la qualité d'un produit, d'un médicament, d'un test, n'est pas le plus important pour sa diffusion commerciale. Les critères déterminants sont la structure et la stratégie industrielles, et la force du marketing. Force est d'admettre que ce n'est pas complètement faux. Les exemples ne manquent pas de « bons produits » mis de côté ou tombés dans les oubliettes car « dépassés » par d'autres, moins bons mais imposés au marché par une stratégie industrielle habile déployée avec abondance de moyens. Notre force, à nous, c'est la motivation de diffuser ISET le plus largement possible dans le monde entier afin d'améliorer la durée et qualité de vie des patients cancéreux. Il nous importe aussi de protéger les patients de tests et produits développés et diffusés « à but essentiellement lucratif ». Nous ne nous avouons jamais vaincus grâce à notre conviction que la vérité finit toujours par triompher.

Le test basé sur les anticorps assure détecter les cellules tumorales circulantes alors qu'il n'est capable ni de distinguer les cellules rares tumorales des non tumorales, ni d'isoler et de détecter les cellules tumorales circulantes les plus malignes⁹. L'industrie qui a développé ce test a créé un « biais » linguistique assez rare en littérature scientifique. Alors que la science se doit d'utiliser des appellations scientifiquement rigoureuses, dans ce cas le terme « Circulating Tumor Cells » (CTC) a été appliqué à une approche de détection qui n'est pas complètement spécifique des cellules tumorales circulantes.

Le terme « cellules tumorales » a une signification bien précise en science biomédicale. Si des « cellules tumorales » sont détectées par le test Pap, par exemple ou dans les urines ou par une biopsie, cela signifie que l'examen a détecté la présence d'un cancer par la mise en évidence de ses cellules. Mais ceci n'est plus le cas si des CTC sont détectées par la méthode qui utilise des anticorps. Il pourrait s'agir de cellules d'organe normales qui sont détectées dans le sang par le test non spécifique. Ceci a été démontré et publié ¹⁰. Ainsi pour éviter cette énorme peau de banane qui est susceptible d'induire en erreur aussi bien les cliniciens et les scientifiques qui n'ont pas le temps de creuser le sujet, nous avons proposé en 2014 d'appeler différemment les cellules tumorales isolées du sang sans perte ni biais de sélection et identifiées sans erreur par l'analyse au

microscope cytopathologique : les « cellules cancéreuses circulantes » (CCC)¹¹.

Mais les oncologues des plus grands centres et universités sont pris en main par les commerciaux de la multinationale, qui popularisent auprès d'eux le nouveau concept de « cellule tumorale circulantes », décrivent les espoirs qu'il ouvre, et soulignent les bénéfices attendus pour les patients.

Seulement, il y a une grande différence entre un « concept » de test et un test. Pour que le second puisse espérer incarner les espoirs soulevés par le premier, il faut qu'il soit « sans faille », c'est-à-dire qu'il réponde à des exigences de spécificité et de sensibilité maximales.

Le rouleau compresseur mis en branle par la multinationale se révèle à double tranchant : côté positif, il fait connaître le concept de CTC dans le monde entier ; côté négatif, beaucoup de cliniciens arrivent à la conclusion que le « test CTC ne marche pas », ou qu'il n'est pas utile aux patients. Ces cliniciens sont très pris par leur travail avec les malades. Ils ne peuvent pas passer des heures à lire des articles scientifiques dans tous les domaines où la médecine accomplit des progrès. On disait déjà il y a trente ans que les connaissances biomédicales doublent tous les dix ans. Cette vitesse s'est accélérée dans la dernière décennie, si bien qu'il est impossible pour des spécialistes, des oncologues par exemple, de connaître, dans les détails méthodologiques, toutes les avancées dont ils entendent parler dans les congrès. Il est donc normal – car la science a des codes habituellement respectés au niveau linguistique – que, quand ils entendent parler de « test CTC », ils ne doutent pas un instant que celui-ci détecte les CTC sans erreur.

Mais le marketing « biomédical » est passé par là. Bien sûr, nous ne sommes pas restés inactifs. Nous avons souligné le « décalage » qui existe entre « définition linguistique » et caractéristiques du test, dans les articles scientifiques que nous avons écrits et publiés dans différentes revues. Notre vision a très probablement exercé une influence sur les scientifiques qui travaillent dans les domaines des CTC, moins chez les cliniciens qui réservent leur temps utile aux malades.

En 2004, notre équipe publie un article qui décrit comment ISET a été utilisé pour tester le sang de patients atteints d'un cancer du foie sans métastases, et démontre que la présence et même le nombre des cellules tumorales détectées par ISET, selon une analyse statistique sérieuse et précise, ont une valeur pronostique. Autrement dit, le test est capable de prévoir l'évolution favorable ou défavorable de la maladie, ce qui aide beaucoup le clinicien à

définir la stratégie thérapeutique la plus appropriée. Mais, comme nous avons très peu d'argent, l'étude était limitée à un faible nombre de patients et n'a pas été réalisée selon les exigences de la FDA. Pour réaliser une étude clinique selon ces normes, ce qui est très complexe, on fait appel en général à une CRO (*contract research organization*) qui se charge de l'organisation de l'essai. Avec ou sans l'aide d'une CRO, une étude clinique réalisée selon les normes FDA coûte en moyenne de 3 à 5 millions d'euros, une somme que nous ne pouvions même pas imaginer obtenir.

La même année est publié un article sur la méthode basée sur les anticorps appliquée chez des patientes avec cancer du sein métastaté. Premier point à souligner, l'impact clinique espéré de la détection de CTC se produit, nous l'avons dit, le plus en amont possible dans le cursus de la maladie. Détecter un patient atteint d'un cancer sans métastases et avec des CTC permet en effet de bloquer la formation des métastases en activant rapidement le traitement. Détecter un patient non cancéreux avec des CTC permet de savoir qu'un cancer invasif est en train de se former, et de l'attaquer le plus tôt possible. Par contre, établir la valeur pronostique des CTC chez les patients avec métastases déjà développées ne peut pas être d'une grande aide à l'oncologue puisque les métastases sont présentes et que le pronostic est évalué d'après cette donnée clinique majeure.

Le test basé sur les anticorps est très peu sensible, donc il détecte beaucoup plus facilement des cellules chez les patients qui ont déjà des métastases. Les études chez les patients métastasés sont plus courtes, donc plus rapides et plus économiques à réaliser que celles réalisées chez les patients sans métastases. Enfin, le test basé sur les anticorps manque en réalité de spécificité et de sensibilité, défauts qui apparaîtraient beaucoup plus nettement dans un contexte de grande valeur clinique, c'est-à-dire de cancer au stade précoce.

La compagnie productrice a donc décidé de financer une très grande étude sur des femmes qui souffraient d'un cancer du sein métastaté. Les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*¹² au printemps 2004. Ils montrent que le « test CTC » a une valeur pronostique chez ces patientes. Si la machine détecte plus de 5 CTC sur 7,5 millilitres de sang, la patiente va probablement vivre moins longtemps que si le nombre de CTC est inférieur à cinq. Peu après, la filiale est introduite en Bourse, valorisée à 176 millions de dollars¹³.

Ce qui est mis en avant c'est en réalité le rêve de pouvoir détecter les CTC et donc dépister les cancers avant qu'ils aient entrepris leur travail global de démolition. Mais les caractéristiques du test ne

peuvent pas permettre d'atteindre ce but, par manque de sensibilité et de spécificité.

L'heure de vérité

La suite ? Quatre ans passent, mais le « test CTC » peine à convaincre, malgré les efforts de marketing. Puis, en 2007, le *Journal of Clinical Oncology*¹⁴ publie un article assurant que, malgré l'approbation de la FDA, ce test ne peut pas être recommandé avant que d'autres études confirment sa validité clinique¹⁵. En 2008, la société voit le cours de son action amorcer une chute vertigineuse, à tel point qu'elle doit se retirer du marché boursier¹⁶. La même société est rachetée pour 31 millions de dollars – à comparer aux 176 millions de valorisation lors de son introduction en Bourse – par une autre filiale de la même multinationale¹⁷.

Celle-ci s'accroche, dépense beaucoup en lobbying, marketing et études cliniques. Elle parvient à obtenir l'agrément du même test par la FDA, cette fois pour les patients avec cancer du côlon métastasé ou de la prostate.

Vers 2012, la compagnie change de nom mais reste dans le giron de la multinationale. Le test est alors présenté sur son site Internet¹⁸ comme « le premier et le seul test cliniquement validé et approuvé par la FDA pour capturer et dénombrer les cellules tumorales circulantes (CTC) pour aider l'information pour la décision clinique ».

En 2014, une équipe académique italienne publie une revue dans laquelle les auteurs étudient dix ans de publications avec le test CellSearch et concluent que son utilité clinique n'est toujours pas démontrée et reste un concept « dans les limbes¹⁹».

Des centaines de millions de dollars et d'euros ont donc été dépensés sans bénéfice concret pour les patients atteints de cancer, alors que d'autres recherches, non soutenues par les stratégies de lobbying et de marketing, peinent terriblement à trouver des financements afin de développer leurs projets dont le but est d'améliorer la vie des patients.

Le test ISET que nous avons développé a fait l'objet de plus de cinquante publications scientifiques²⁰ indépendantes réalisées par les différents chercheurs dans le monde qui, sans aucun financement de notre équipe, ont voulu tester notre système. Plusieurs travaux ont été réalisés chez des patients sans métastases et ont montré la valeur pronostique du test ISET avec différents types de cancer : poumon, foie, mélanome, etc. Pour l'instant, aucune équipe, pas plus que la nôtre, n'a pu disposer des quelques millions d'euros qui

permettraient de réaliser des essais « FDA » avec notre test. Toutefois, les études réalisées ont toutes confirmé qu'ISSET est la méthode de détection des CCC la plus sensible, capable de détecter une seule cellule tumorale dans 10 millilitres de sang, donc perdue au milieu de 100 millions de leucocytes et 50 milliards de globules rouges...

Pour savoir s'il y a ou non des CCC dans le sang, ISSET a recours à la cytopathologie, c'est-à-dire l'analyse des cellules au microscope, qui est la méthode utilisée pour le test Pap et qui est la référence pour le diagnostic de cellules tumorales et de cancer validée depuis plus de cent ans.

Or, en oncologie, la diffusion d'un cancer dans un organe ou compartiment corporel autre que celui où la tumeur initiale s'est développée a, *per se*, une valeur pronostique, car elle signifie que la maladie s'est propagée. Ainsi, la simple détection de cellules tumorales dans le sang fournit au clinicien un renseignement important, qui manquait dans son arsenal diagnostique. Chez les patients atteints d'un cancer, cette information est utile : a) au diagnostic de la maladie tumorale, au cours du bilan d'extension, pour savoir si la tumeur a envahi le sang, b) au cours du suivi des patients avec un cancer traité, pour savoir si le cancer est en train de se réveiller ; et c) si les CCC sont détectées, pour savoir si le traitement a pu les éliminer. Il faut en plus comprendre que la détection des CCC par cytopathologie n'est pas un marqueur moléculaire comme la protéine PSA. Pour ce dernier marqueur, nous avons des seuils qui nous indiquent si la valeur est anormale, donc pathologique. Mais, pour un test cytologique comme le test Pap, ce n'est pas le nombre mais la présence des cellules tumorales qui est pathologique. Pour ISSET c'est la même chose : la présence de CCC indique la présence et l'extension du cancer, indépendamment du nombre des CCC qui présente surtout un intérêt pour suivre l'efficacité des traitements.

À la recherche du « Graal »

La lutte contre le cancer ne laisse heureusement pas indifférents les « Big Data », ces sociétés de nouvelles technologies dont Google est la tête de liste et qui prospèrent à la vitesse de la lumière. Début 2016, Google et Illumina, une compagnie spécialisée dans le séquençage du génome, créent la start-up Grail. « Grail » comme le saint Graal. Parmi les actionnaires : Bill Gates, le fondateur de Microsoft, et Jeff Bezos, celui d'Amazon. Au total, Grail a déjà levé 100 millions de dollars, Grail essaye de développer un test pour dépister le cancer avant l'apparition de tout symptôme, grâce à la traque des mutations génétiques d'ADN présent dans le sang en dehors des cellules. Il s'agit d'analyser les molécules présentes dans le sang grâce à une méthode qui permet de séquencer tout le génome. Le sang est composé de cellules et de plasma. Dans le plasma, on trouve des molécules y compris d'ADN que l'on appelle alors « free » (cellfree DNA) parce qu'il est en dehors des cellules. La très grande majorité de cet ADN « libre » provient des cellules mortes du sang et des organes. Donc, le raisonnement de Grail s'appuie sur le fait que les cellules tumorales mortes libèrent aussi de l'ADN dans le sang. C'est cet ADN muté que la nouvelle société entend découvrir et analyser. Grail a démarré une étude en août 2016 qui vise 10 000 personnes dont 7 000 avec cancer et 3 000 sans. L'étude se terminera en août 2022 et permettra d'étudier l'évolution des molécules de cfDNA pendant le suivi des patients²¹. Bien que cette étude ne cible pas le diagnostic précoce du cancer chez des sujets à risque, elle pourra apporter des éléments pour une deuxième étude visant la validation d'un éventuel test de diagnostic précoce du cancer.

Les points qui restent à prouver sont que d'infimes quantités d'ADN muté signalent l'existence d'une tumeur au tout début, car l'ADN des cellules normales mortes est aussi souvent muté et qu'une tumeur en son tout début ne contient pas assez de cellules mortes pour que l'ADN qu'elles libèrent soit détectable alors qu'il est dilué dans plusieurs litres de sang. Il faut certainement que la masse tumorale soit assez importante pour diffuser de l'ADN dans le sang. Quand une tumeur minuscule se développe, les cellules peuvent mourir si elles sont loin des vaisseaux. Mais si la tumeur est invasive, donc dangereuse, les cellules tumorales sont capables d'attirer des vaisseaux sanguins et se mettent à circuler au lieu de mourir. C'est quand, par la suite, la masse augmente drastiquement

que plus de cellules tumorales meurent, d'autant plus si la prolifération est importante. De ce fait, il n'est pas certain que le diagnostic par détection de molécules d'ADN mutées dans le sang puisse être réalisé à un stade véritablement précoce sans donner de faux négatifs – ou de faux positifs.

L'oncologie, donc l'étude des cancers, est fondée depuis cent cinquante ans sur l'utilisation du microscope pour l'analyse des cellules et des tissus. Grail évolue sur un terrain d'investigation nouveau, qui nécessite des validations très larges et cancer par cancer. C'est ce que Grail a entrepris de faire. Combien de mutations et lesquelles doivent être détectées dans l'ADN pour qu'on soit certain qu'il provient de cellules tumorales ? Nous n'avons pas encore de réponse à cette question. On sait que, pour que le cancer se développe chez l'homme, il faut que plusieurs mutations s'accumulent. Mais combien, et lesquelles ? Des scientifiques de renom ont étudié l'ADN de maladies bénignes, qui n'évoluent jamais en cancers, et ont trouvé un nombre important d'oncogènes mutés²² ! Oui, des gènes mutés qui contrôlent la croissance cellulaire ! Ceux que l'on pensait être la marque de fabrique du cancer. Ainsi, le champ à étudier est encore très vaste... En tout cas, il faut se réjouir que des compagnies se donnent comme défi de détecter précocement le cancer même s'il faudra du recul et des études réalisées à différents stades pour qu'une démarche aussi disruptive fasse ses preuves.

En ma qualité de chercheuse, je ne suis par principe négative concernant aucune voie, aucune possibilité scientifique. Tout est possible, mais tout est à prouver. À la différence de Grail, ISET a déjà apporté la preuve, par une étude limitée mais indépendante, que la détection des CCC sans biais de sélection et sans erreurs de diagnostic peut identifier des cancers invasifs très précocement, même avant les techniques d'imagerie. L'arrivée de ressources adéquates à cette approche pourra donc lui permettre d'arriver là où elle peut arriver : la validation d'une méthode basée sur une simple prise de sang pour la détection précoce des cancers invasifs et l'identification de leur organe d'origine. On peut imaginer que demain les deux tests soient complémentaires pour découvrir précocement le cancer. Si la masse tumorale grandit et ses cellules meurent sans envahir le sang, alors le test basé sur la cfDNA va détecter les molécules d'ADN muté. Si les cellules, même d'une masse tumorale minuscule, se mettent à envahir, alors c'est ISET qui va déceler le cancer en premier. Cette approche combinée pourrait permettre d'augmenter le nombre de cancers détectés précocement.

Concernant les cellules rares circulantes, les chercheurs du monde

entier tentaient également, depuis au moins un demi-siècle, d'isoler les cellules fœtales qui circulent dans le sang maternel.

Un chercheur de Hongkong, Dennis Lo, lassé par ces essais non concluants, réussit en 1997 à détecter de l'ADN provenant du fœtus de sexe masculin, donc la séquence du chromosome Y, dans le plasma d'une femme enceinte. Les cellules mortes du placenta partagent en effet le même ADN que le fœtus et le diffusent dans le sang. Un raisonnement excellent, sauf que, à la fin des années 90, personne ne dispose encore des techniques nécessaires pour mener ces investigations.

Dennis Lo publie un article dans *The Lancet*²³, et la licence de sa découverte est cédée à la société Sequenom qui veut utiliser l'ADN fœtal pour développer un test sanguin capable de détecter, chez la femme enceinte, la trisomie 21 du fœtus. Sequenom finit par annoncer des résultats positifs grâce à l'arrivée d'une nouvelle méthode de séquençage, et baptise son test SEQuReDx. Les investisseurs sont ravis. Las ! ils ont dû annoncer quelque temps plus tard qu'il y avait des erreurs de données dans les résultats si encourageants qu'ils avaient présentés. Le scandale a été énorme. Le P-DG de Sequenom, la directrice scientifique ainsi que trois salariés de l'entreprise basée à San Diego ont été contraints de démissionner. La directrice scientifique, Elizabeth Dragon, a même été inculpée par la Securities and Exchange Commission (SEC, le gendarme de la Bourse américain) parce qu'elle avait « menti au public sur la fiabilité du test proposé par Sequenom pour dépister la trisomie 21 ». Elle est morte d'un cancer en février 2011²⁴.

Ce scandale a jeté un froid mais n'a pas empêché Sequenom de lever à nouveau des centaines de millions de dollars pour mettre au point fin 2011 un nouveau test, baptisé MaterniT21, qui, lui, fonctionne.

Cela montre qu'avec beaucoup d'argent, beaucoup de chance et beaucoup d'obstination, il est possible d'accomplir ce que personne n'imaginait réalisable.

C'est certainement ce genre de précédent qui inspire les fondateurs de Grail.

Toutefois la trisomie 21 est beaucoup plus facile à détecter qu'une tumeur cancéreuse. Une fois que la technique de séquençage de l'ADN libre est efficace, il est en effet faisable de déterminer la probabilité de la présence d'un chromosome 21 en plus. L'anomalie est connue et reconnaissable. Pour le cancer, on ne sait pas quelle mutation chercher, ni même s'il y en a eu une seule ou plusieurs. Complication supplémentaire déjà mentionnée : chez un sujet sain,

l'ADN des cellules mortes a pu muter lui aussi. Autrement dit, il est possible de trouver de l'ADN muté dérivé des cellules bénignes. Pour ces raisons, des études très pointues sont indispensables.

L'ADN libre ne pourra pas en tout cas dire si le cancer est invasif car seulement les cellules peuvent envahir, pas les molécules, ni dans quel organe le cancer se trouve, car les molécules d'ADN ne sont pas spécifiques des organes. Par contre, l'étude de l'ADN libre, comme de l'ADN des CCC, pourra indiquer quels médicaments ciblés sont capables de bloquer le cancer. Enfin, seulement les CCC pourront être utilisées pour augmenter la réponse immune du patient contre son cancer, pas l'ADN libre, une voie de recherche parmi les plus prometteuses.

-
1. Sabile A., [...], Paterlini-Bréchet P., « Efficiency of Ber-EP4 antibody in isolating circulating epithelial tumor cells before RT-PCR detection », *American Journal of Clinical Pathology*, 1999, 112 : 171-178.
 2. Kalluri R., Weinberg RA., « The basics of epithelial-mesenchymal transition », *J. Clin Invest*, 2009, 119 : 1420-1428.
 3. Mejean A., [...], Paterlini-Bréchet P., « Detection of circulating prostate-derived cells in patients with prostate adenocarcinoma through an optimized RT-PCR is an independant risk factor for tumor recurrence », *art. cit.*
 4. Hofman et al., *Int J. Cancer*, 2010 ; Farace et al., *Brit. J. Cancer*, 2011 ; Khoja et al., *Brit. J. Cancer*, 2011 ; Krebs et al., *J. Thoracic. Oncol.*, 2012 ; Pailler et al., *J. Clin. Oncol.*, 2013 ; Khoja et al., *Melanoma Res*, 2013 ; Morris et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014.
 5. Qin J. et al., « Stabilization of circulating tumor cells in blood using a collection device with a preservative reagent », *Cancer Cell International*, 7 mars 2014.
 6. Paterlini-Bréchet P., « Circulating tumor cells : who is the killer ? », *Cancer Microenvironment*, 2014, 7 : 161-176.
 7. Pantel K. et al., « Circulating epithelial celles in patients with benign colon diseases », *Clin Chemistry*, 58 : 936-40, 2012.
 8. Hofman et al., *Clin Cancer Res.*, 2011 ; Khoja et al., *Brit. J. Cancer*, 2012 ; Hou et al., *J. Clin. Oncol.*, 2012 ; Farace et al., *Brit. J. Cancer*, 2011.
 9. Paterlini-Bréchet P., *Cancer Microenvironment*, *op. cit.*
 10. Pantel K. et al., *Clin Chem.*, *art. cit.*
 11. Paterlini-Bréchet P., *Cancer Microenvironment*, *op. cit.*
 12. Cristofanilli M., [...], Hayes D.F., « Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer », *New England Journal of Medicine*, 19 août 2004, 351 : 781-791.
 13. <http://www.nasdaq.com/markets/ipos/company/immunicon-corp-124372-36782>
 14. Harris L. et al., « American Society of Clinical Oncology 2007.Update of recommandations for the use of tumor markers in breast cancer », *Journal of Clinical Oncology*, 2007, 25:5287-5312.
 15. Citation de Harris L. et al., *ibid.* : « The use of the recently FDA-cleared test for CTC (CellSearch Assay) in patients with metastatic breast cancer cannot be recommended until further validation confirms the clinical value of this test. »
 16. <http://www.bloomberg.com/research/stocks/private/snapshot.asp?privcapId=29792>
 17. <http://www.bizjournals.com/philadelphia/stories/2008/06/09/daily20.html/>
 18. <http://www.cellsearchctc.com>.
 19. Raimondi C. et al., « Clinical utility of circulating tumor cell counting through CellSearch : the dilemma of a concept suspended in limbo », *Onco Target and Therapy*, 2014.
 20. Disponibles sur www.rarecells.com.
 21. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NTC02889978>
 22. Hafrer et al., *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010 ; Groesser et al., *British Journal of Dermatology*, 2011.
 23. Dennis Lo et al., « Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum », *The Lancet*, 1997, 350 : 485-487.
 24. <https://en.wikipedia.org/wiki/sequenom>

La machine magique

Aujourd'hui, nous disposons en effet déjà d'une étude prospective indépendante, non financée par l'industrie mais par des scientifiques qui ont trouvé l'argent auprès de fondations ou d'associations à but non lucratif. Cette étude, menée par des scientifiques de Nice, le professeur Hofman et le professeur Marquette, a montré qu'il est possible d'effectuer le diagnostic précoce des cancers invasifs par la méthode de filtration de sang que nous avons développée.

Cette approche présente l'avantage d'être conceptuellement simple, même si la mise en œuvre demande beaucoup de connaissances, en particulier pour obtenir la sensibilité maximale. Elle permet de diagnostiquer la présence d'une tumeur invasive dans l'organisme de façon très précoce, avant même que celle-ci soit visible à l'imagerie, et d'aider, si la tumeur a déjà été diagnostiquée, à adapter le traitement, et à moduler les doses et le rythme selon la capacité de la tumeur à envahir le sang, et la disparition des cellules tumorales du sang suite à la thérapie.

La traque commence à porter ses fruits

Notre raisonnement est limpide : la tumeur qui tue est celle qui envahit ; si elle envahit, elle envoie des cellules dans le sang ; et ces cellules, nous sommes capables de les détecter sans le moindre doute, même si elles sont rarissimes. J'ai donc l'habitude de dire que dès que le cancer sort son pistolet nous pouvons le repérer et nous armer pour le neutraliser. C'est cela, tuer le cancer.

Pendant des années, je me suis préparée à affronter cet assassin du corps et de l'âme qu'est le cancer, pour l'anéantir. Désormais, la méthode ISET n'est plus seulement validée par des tests en laboratoire et des publications scientifiques, elle a d'ores et déjà contribué à sauver des vies humaines.

En 2008, en effet, Paul Hofman, professeur de pathologie clinique et expérimentale au CHU de Nice et chercheur Inserm au centre Ircan de l'université de Nice Sofia-Antipolis, et Charles-Hugo Marquette, professeur de pneumologie dans la même université, décident de mener une étude indépendante sur de gros fumeurs, population à risque pour le cancer du poumon, l'un des plus tueurs de tous. Parmi les 245 patients qui sont suivis, 168 souffrent d'une bronchopathie chronique obstructive, une maladie qui reste longtemps peu invalidante mais qui provoque des dégâts irréversibles importants, engendrés par le rétrécissement des bronches et l'épaississement de leur paroi, et qui peut dégénérer en cancer du poumon.

Ainsi, il ne s'agissait pas de pratiquer le test ISET sur des patients chez lesquels une tumeur avait déjà été détectée, pour vérifier que celle-ci avait produit des cellules tumorales qui circulaient dans le sang, mais sur des sujets à risque, chez lesquels aucune tumeur n'avait été diagnostiquée. Chez 5 de ces 168 patients, qui ne présentaient aucun nodule détectable par imagerie médicale, même sophistiquée, des CCC ont été décelées par la méthode ISET. Ces cinq personnes ont donc été placées sous surveillance médicale accrue, afin de pouvoir les opérer dès l'apparition d'un nodule sur un scanner. Ces nodules sont apparus, chez les cinq patients, entre un et quatre ans après la première détection de CCC, confirmant ainsi l'extrême sensibilité de cette méthode. Après opération, l'analyse histopathologique des nodules situés dans les poumons a confirmé leur nature cancéreuse¹. À ce jour, trois années ou plus après les interventions chirurgicales, aucun des cinq patients n'a manifesté le moindre signe de récurrence. Ce résultat est très

encourageant et fait penser que le cancer a pu être éliminé. En effet, on sait que les récidives se manifestent très vite. La guerre n'est pas encore gagnée, mais une grande victoire a été remportée !

Après l'étude publiée par Elise Kohn et Lance Liotta², d'autres recherches avaient montré que les tumeurs invasives diffusent des cellules tumorales dans le sang de façon très précoce, même avant que la masse tumorale ait atteint une taille qui la rende détectable en imagerie.

En 2009, Christopher Klein publie un article révélateur³, qui fait la synthèse de plusieurs études réalisées chez l'animal et chez l'homme avec des approches de génétique moléculaire et épidémiologiques. Il démontre que les cancers se développent soit comme cancers non invasifs, et ils peuvent le devenir mais à long terme et après avoir grandi en taille, soit comme cancers invasifs d'emblée. Dans ce deuxième cas, les cellules tumorales se détachent très vite de la tumeur primitive et se diffusent dans le sang. Ces cellules tumorales vont développer des mutations de leur génome qui sont indépendantes, si bien que, dans des organes à distance de leur organe d'origine, elles vont avoir des capacités métastatiques différentes. Cette variété des cellules tumorales circulantes et l'accumulation de leurs mutations, représentent certainement un facteur de risque pour le développement des métastases. D'autre part, ces études confirment que les cancers invasifs diffusent des cellules tumorales dans le sang dès le début de leur formation.

En 2012, l'équipe du docteur Rhim a publié dans la prestigieuse revue *Cell* une étude chez l'animal qui montrait clairement que le cancer du pancréas libère des cellules dans le sang dès sa formation⁴.

Il y a actuellement dans la littérature scientifique plus de 18 000 articles sur les CTC, autant dire que le sujet est « chaud ». Certains travaux réalisés chez l'animal montrent que, au début de la formation des tumeurs invasives, les cellules tumorales qui se détachent sont incapables de fonder un foyer métastatique car elles ne sont pas encore assez monstrueuses, leur ADN n'est pas assez muté. Cette capacité à proliférer dans d'autres organes que leur organe d'origine est acquise avec le temps par l'accumulation de mutations associée au refus de se suicider de la cellule invasive.

Ainsi l'invasion tumorale, même si elle est composée au début de cellules tumorales imparfaites, fragiles, et qui peuvent facilement mourir ou être détruites, se renforce avec le temps. Même si le processus de formation des métastases est globalement inefficace, il finit par avoir lieu à cause de la capacité des cellules tumorales à muter leur ADN et de l'apparition progressive des cellules tumorales

plus résistantes et plus aptes à proliférer dans des organes différents par rapport à leur organe d'origine. Il est bien vrai que le cancer tue car nous lui laissons le temps de le faire

Les résultats obtenus par l'équipe de Nice avec ISET, uniques dans la littérature scientifique, sont plus qu'encourageants : c'est la première fois qu'un test sanguin se montre capable de détecter le cancer avant les techniques d'imagerie. Ils confirment la fiabilité du test ISET et son rôle précurseur pour détecter un cancer, à la manière du test Pap pour celui du col de l'utérus. Ils montrent que cette méthode peut contribuer à sauver des vies, alors que le cancer du poumon est l'un des plus tueurs, puisqu'il n'est opérable que dans 15 % des cas quand il est découvert par les investigations classiques, les autres étant déjà au stade métastasé. La survie un an après la détection s'élève à 44 % et chute jusqu'à 16 % à cinq ans, selon les statistiques de l'American Cancer Society.

La suite logique est la répétition de cette étude, réalisée à l'hôpital universitaire de Nice, dans plusieurs autres centres simultanément, en testant un nombre plus important de sujets à risque de développer un cancer du poumon. Cette étude clinique multicentrique est en cours depuis 2015, programmée et coordonnée par les professeurs Hofman et Marquette. Elle cible 600 patients qui seront suivis pendant cinq ans. Une autre étude parisienne portant sur 300 patients et coordonnée par le professeur Trédaniel va commencer début 2017 et au moins trois autres études sont en préparation, dont deux aux États-Unis, qui ciblent différents types de cancer.

L'approche est en effet valable pour tout type de cancer solide, ce qui est un avantage mais aussi une limite qui génère une inconnue et un but pour le futur : repérer quel est l'organe dont sont issues ces cellules tumorales circulantes détectées par ISET. L'enjeu n'est pas trop compliqué quand le test est pratiqué sur des patients à risque comme les gros fumeurs sélectionnés par le professeur Hofman. Il est alors très probable qu'elles proviennent du poumon. Mais demain, quand ce dépistage sera, comme je l'espère, généralisé ? Nous sommes en mesure de rechercher les protéines spécifiques du cancer dont les CCC sont issues, et donc de déterminer l'organe dont elles proviennent. Puisque ces cellules sont rares, et comme il est impossible d'explorer de multiples protéines via un seul test, on peut savoir si les cellules tumorales dérivent du foie, de la prostate, du sein, ou du poumon... à raison d'une analyse par organe. Nous pouvons analyser alternativement les transcrits (ARN) qui, à la différence des protéines, peuvent être amplifiés. L'analyse de tous les transcrits amplifiés s'appelle « transcriptôme »

et est très pointue, d'autant plus qu'on la réalise à partir d'une quantité infime de cellules. Mais notre équipe est spécialisée et reconnue pour les analyses moléculaires des cellules rares circulantes. Nous disposons du savoir-faire nécessaire dans ce domaine.

C'est donc la biologie moléculaire qui nous sera d'un grand secours : elle permettra d'analyser les transcrits des CCC pour identifier l'organe dont elles sont issues et passer à l'action. La biologie moléculaire de l'ADN nous permettra également de savoir quel médicament ciblé est le plus efficace pour tuer les cellules tumorales circulantes détectées ou pour bloquer le cancer. Ainsi, une avancée majeure est déjà visible à l'horizon. Elle est à portée de main, puisqu'on connaît le chemin pour y arriver et les techniques à employer.

Ces développements sont toutefois très coûteux et les moyens ne sont pas encore réunis. Mais nous sommes confiants dans l'avenir, car on ne peut pas arrêter le progrès. Nous travaillons pour améliorer la vie des gens, de nous tous. Et l'opinion publique est très puissante, surtout avec tous les moyens de communication désormais disponibles. Je pense que les gens comprennent la volonté, la sincérité, l'effort. Leur sensibilité n'est pas contaminée par des considérations de rivalité ou de compétition. Ils regardent les progrès qui ont été faits pour leur santé. Ainsi, parce que nous travaillons pour les gens, nous aimerions avancer vite avec tous ceux qui peuvent et veulent aider. Notre projet, notre travail appartient à ceux qui nous aident. C'est ça la vraie force de ce que nous allons, tous ensemble, réaliser.

Je me souviens comme j'ai bondi de joie quand j'ai été informée des résultats obtenus par le professeur Paul Hofman, en 2014. Ma machine, qui ne paie pas de mine et ressemble à une chimère de photocopieuse et de cafetière électrique, était donc aussi magique que je l'avais rêvée durant toutes ces heures passées au laboratoire, toutes ces nuits à tenter de trouver comment filtrer le sang !

Le docteur Nicolas Venissac, chirurgien thoracique au CHU de Nice, a résumé avec beaucoup d'humour et de confraternité l'impact de ce résultat dans *Le Journal du dimanche* : « Patrizia a conçu une Formule 1 géniale, et Paul, pilote hors pair, s'est mis au volant⁵. »

« Une première mondiale »

Au moment de la publication de l'étude menée par le professeur Hofman, début novembre 2014, la nouvelle fait le tour du monde. Partout il est question d'« avancée majeure » ou encore de « première mondiale ».

C'est le cas. Aucune autre étude prospective ne s'est montrée capable, jusqu'à ce jour, de détecter un cancer avant l'imagerie. En ce sens, ISET est un test unique pour la détection précoce des cancers invasifs. Dans l'étude du professeur Hofman, il s'agit du cancer du poumon, mais le principe est valable aussi pour les autres. Reste à le démontrer avec d'avantage d'études... Certaines, qui concernent le cancer du sein et celui de l'estomac sont déjà en préparation.

Tous les autres travaux, tous les autres tests sanguins concernent des patients avec cancer qui ont déjà été diagnostiqués. Et ils sont nombreux, car le domaine de la biopsie liquide, moins chère, moins préjudiciable pour le patient et plus facile à pratiquer que des prélèvements solides, est très intéressant.

Pas moins de quarante start-up à travers le monde travaillent dans ce champ.

Lors du dernier congrès de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), en 2016, le professeur Philip Mack, directeur de l'unité de pharmacologie moléculaire au centre de recherche contre le cancer de l'université de Californie à Davis, a présenté les résultats d'une étude qui a connu un certain retentissement médiatique. « Un test "liquide" sur le cancer fait espérer une alternative aux biopsies douloureuses », titrait ainsi le *New York Times* en juin 2016. De quoi s'agit-il ? De la plus vaste étude jamais réalisée à ce jour sur les mutations génomiques. Elle a inclus 15 000 patients souffrant de 50 types de tumeurs (cancer avancé du poumon 37 %, cancer du sein 14 %, cancer colorectal 10 %, autres cancers 39 %). Elle a pu établir la précision des biopsies liquides en fonction des échantillons de tumeurs, biopsies qui se révèlent moins efficaces, par exemple, pour le glioblastome (tumeur du cerveau), trop peu de molécules passant la barrière dite hémato-encéphalique, qui sépare le cerveau du réseau sanguin.

Cette présentation a soulevé plusieurs commentaires. En effet, elle met en avant un test – Guardant 360 –, commercialisé par la start-up Guardant Health Inc... qui a entièrement financé l'étude.

Le Guardant 360 se propose d'extraire, à partir d'un prélèvement de sang, des molécules d'ADN présent en dehors des cellules et que l'on appelle ADN « libre » (ou cell free DNA). Il est donc de ce point de vue assez proche de celui que Grail – la start-up créée par Illumina et Google, entre autres – se propose de soumettre à des essais cliniques.

Les molécules d'ADN « libre » dérivent des cellules mortes tout d'abord, y compris celles d'une tumeur. La très grande majorité de ces molécules d'ADN « libre » proviennent des leucocytes ou globules blancs, tandis qu'une partie variable mais infime, qui varie entre 0 et 5 %, est issue d'une tumeur. Évidemment, plus la tumeur est grosse, plus les chances que des cellules mortes libèrent de l'ADN dans le sang sont importantes. Si la tumeur est minuscule, à l'inverse, les cellules tumorales qui meurent sont en nombre minime, voire nul.

Puisque toutes ces molécules, celles des leucocytes et celles qui proviennent éventuellement d'une tumeur, sont mélangées, les chercheurs réalisent l'extraction à partir du sang de toutes les molécules d'ADN « libre » puis les analysent avec les moyens modernes de séquençage à haut débit.

L'équipe de Philip Mack a comparé, pour les 15 000 patients atteints de cancer qu'elle a étudiés, l'analyse de séquence de l'ADN extrait de la tumeur avec celle de l'ADN « libre » extrait du sang. Objectif : savoir si, par l'analyse du sang, on retrouve les mêmes mutations dans l'ADN « libre » que celles observées dans l'ADN de la tumeur. Par définition, la tumeur est déjà diagnostiquée car son ADN est utilisé pour l'étude. L'intérêt de cette approche est de pouvoir mettre en œuvre dans le futur une thérapie « ciblée », qui agit très précisément sur une mutation particulière, sans utiliser la biopsie, mais seulement une prise de sang.

Il ne s'agit donc en aucun cas, contrairement à ISET, d'un test qui permet de repérer les signes avant-coureurs d'un cancer chez des sujets qui n'ont pas encore développé la maladie. C'est important de le préciser à l'heure où la plus grande confusion règne sur l'offre de « biopsies liquides » dans le domaine de l'oncologie. Il est indispensable, déjà, ne pas confondre la biopsie liquide avec un test de diagnostic précoce. Dans le premier cas, les patients sont déjà réputés souffrir d'un cancer. Dans le second, il s'agit, comme l'a fait le professeur Hofman à Nice avec les gros fumeurs, de cibler des patients sans cancer mais qui sont des sujets à risque.

Évoquant les nombreux tests sanguins qui vantent tour à tour leurs qualités dans les médias, Richard L. Schilsky, responsable des affaires médicales à l'ASCO et oncologue à l'université de Chicago, a

d'ailleurs tenté de calmer les esprits : « Ce n'est pas parce que ces tests sont disponibles qu'il faut forcément les utiliser. Nous avons maintenant besoin d'une validation sérieuse de ces tests. » Un grand travail s'impose donc avant que la biopsie liquide puisse remplacer la biopsie des tissus.

Les études qui ciblent un diagnostic précoce doivent être prospectives : elles suivent les patients dans le temps pour voir si ceux chez qui le test a donné un résultat positif, autrement dit chez qui on a détecté des cellules tumorales circulantes dans le cas de l'étude de Nice, sont par la suite diagnostiqués comme souffrant d'un cancer. C'est ce premier résultat, établi certes sur un nombre limité de patients, et sur un type particulier de cancer, celui du poumon, qui ouvre des perspectives de victoire décisive.

Une grosse imprimante

Parvenir à ce résultat encourageant a été une bataille de chaque instant.

D'abord, concevoir la machine qui a été terminée fin 2005, au bout de deux ans de mise au point. D'emblée, le prototype a bien fonctionné, ce qui représentait un vrai coup de chance après des années d'entêtement et de tâtonnements. Son développement a permis à d'autres équipes dans le monde de tester la méthode que nous avons mise au point.

Son fonctionnement est simple, mais le savoir-faire déployé, pour arriver à capturer une seule cellule présente dans 10 millilitres de sang, est très pointu. On insère une cartouche qui contient le filtre dans l'appareil. Puis on introduit dans cette cartouche du sang dilué avec une solution – que nous avons brevetée – afin de le rendre filtrable. Ensuite, on branche l'appareil. En moins de trois minutes, tout le sang passe à travers la cartouche et le filtre. Il suffit ensuite d'extraire le filtre, sur lequel on retrouve dix zones circulaires, appelées spots, qui correspondent chacune à 1 millilitre de sang. Dans chaque zone se trouvent les cellules larges, donc aussi les cellules tumorales si elles étaient dans le sang, qui étaient contenues dans un millilitre de sang, ce qui permet de les compter en disposant d'une unité de mesure commune.

Les cellules sont colorées, de façon à permettre leur analyse au microscope pour établir ou non leur nature tumorale.

Après la publication en 2000 de l'article sur la méthode ISET⁶, réalisée avec un instrument rudimentaire permettant la filtration, muni d'une pompe, de bouteilles et de tuyaux, je dépose des demandes auprès des instances publiques pour développer une machine, indispensable pour standardiser l'opération de traitement du sang. Hélas, malgré des appréciations positives, et après des mois d'attente, les réponses tombent les unes après les autres, toutes négatives. Motif de ces refus : ces recherches sont susceptibles de créer de la valeur économique ; il revient donc plutôt au secteur privé de les financer.

Lasse de perdre du temps dans cette course contre la montre, je me tourne vers des sociétés privées. Je remplis à nouveau des piles de dossiers, mais avec une orientation différente puisqu'il s'agit de faire valoir l'intérêt de nos découvertes non pas en termes de santé publique, mais de retombées économiques potentielles. Malgré les

heures passées à argumenter, à l'écrit puis à l'oral, les réponses sont elles aussi négatives. Les industriels jugent tous mon travail « trop en amont ».

De retour à la case départ, je suis au bord du découragement, lorsqu'un collègue me suggère de créer moi-même une société commerciale en profitant de la nouvelle loi sur l'innovation qui autorise et incite les inventeurs employés par des institutions publiques comme l'université, ce qui est mon cas, à devenir entrepreneurs. Les brevets appartiennent aux institutions publiques, qui emploient le chercheur et financent en partie ses travaux. L'entreprise créée par l'inventeur peut, quant à elle, obtenir les licences d'exploitation de ces brevets.

L'idée, tout d'abord, me paraît folle. J'ai une vie professionnelle passionnante, tout entière tournée vers la science. Je dirige une équipe motivée et travailleuse. J'ai également été nommée professeur à l'université Paris-Descartes, à un poste prestigieux, avec un salaire plus que convenable. Ma vie est assez remplie pour que je m'abstienne de me lancer de nouveaux défis. De plus, je sais conduire des recherches, mais je n'ai aucune idée de ce qu'est un plan de financement.

Néanmoins, ai-je vraiment le choix ? Je tourne le problème dans tous les sens : il n'y a pas d'alternative. Si je veux que les recherches de mon équipe puissent être mises au service des patients, il faut qu'une société commerciale s'en charge. Puis-je m'offrir le luxe d'avoir des états d'âme ? De me dispenser de faire bénéficier autrui du fruit de nos recherches ? Mon but, sauver des vies humaines, faire en sorte que des cas comme celui de mon malheureux « patient zéro » deviennent de plus en plus rares, m'interdit de reculer. Et je sais très bien, même sans être une financière de haut vol, qu'il est impossible de développer cette invention avec deux techniciennes à payer et sans aucune rentrée d'argent. Le projet risque de capoter, ce à quoi je me refuse.

Je me décide donc à fonder ma propre société, Metagenex, en 2001. J'y investis mes économies et une partie de celles de ma famille, ce qui ne suffit pas. C'est pourquoi je me tourne vers des fonds d'investissement d'autant que j'ai besoin pendant plusieurs années de capital pour assurer le développement de ma machine sans pouvoir rien commercialiser.

Cette première expérience d'entrepreneuriat et ce premier contact avec le monde de l'entreprise me laissent un goût amer mais m'apprennent beaucoup. Le combat que je dois mener pour garder la maîtrise de mes recherches afin d'aider les patients dure plusieurs années. Il est des plus éprouvants. En particulier, nos efforts pour

mener en parallèle les travaux permettant de développer un test sanguin de diagnostic prénatal des maladies génétiques sont gravement entravés. En effet, notre méthode ISET permet également d'isoler du sang des femmes enceintes les rarissimes cellules fœtales circulantes. Celles-ci contiennent l'ADN du fœtus non mélangé à l'ADN maternel, indispensable pour pouvoir diagnostiquer, par des approches moléculaires très pointues, potentiellement toutes les maladies génétiques sans avoir recours à l'amniocentèse ou à la biopsie des villosités chorales, évitant ainsi tout risque de fausse couche.

Malgré ces entraves, notre équipe est la seule à avoir validé cliniquement, par une étude en aveugle, une méthode permettant le diagnostic prénatal sur simple prise de sang de la mucoviscidose et de l'amyotrophie spinale⁷, mais plus de ressources sont nécessaires pour mettre le test à disposition des femmes enceintes.

Me revoici donc, en 2009, à la case départ ou presque. Je crée une autre société, que je nomme Rarecells et qui reçoit des institutions publiques université Paris-Descartes, INSERM et AP-HP (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) les licences exclusives des quatre brevets qui protègent la méthode ISET. Metagenex change de nom mais garde les mêmes dirigeants. Ces années difficiles sont aussi très formatrices. Je sais maintenant comment défendre mes idées et ma mission pour les patients.

Il me reste quelques atouts en main : la machine existe désormais, et Rarecells est libre d'utiliser et de développer les brevets issus du travail de mon équipe.

Cette fois, je ne veux pas faire entrer dans le capital des fonds d'investissement mais seulement des « *business angels* », qui ont les mêmes objectifs que moi concernant l'aide aux patients et la santé publique. Tout ce que j'ai traversé m'a donné le courage de faire ce qu'aucune équipe de chercheurs n'a fait. Au lieu de lever de l'argent pour mettre l'appareil à la disposition des équipes médicales, ce qui génère des études subventionnées par l'industrie, nous le vendons. Un laboratoire qui veut utiliser le procédé doit donc investir 65 000 euros, le prix de la machine.

C'est très différent de ce qui se pratique habituellement : en général, les start-up biomédicales lèvent beaucoup d'argent et mettent leurs appareils à disposition des universités et centres prestigieux, en leur fournissant même les consommables et parfois un technicien. Ainsi, fatalement, les résultats qui sortent de ces études innovantes ne sont jamais négatifs, ils sont même en général positifs...

Rarecells fait donc un choix à contre-courant et assume tous les risques. Dans le domaine de l'industrie biomédicale, une société qui opte pour cette stratégie, qui consiste à faire payer l'utilisateur dès le premier jour, doit être sûre de son fait. Si les résultats ne sont pas probants, elle sera balayée, rayée de la carte en quelques mois. Nous n'avons pas eu peur de tout risquer car nous voulions savoir si notre travail est utile aux patients.

Les résultats ont montré que Rarecells apporte un vrai plus aux recherches sur l'invasion tumorale. La société produit l'appareil et les consommables pour réaliser la méthode ISET : filtrer le sang et en extraire les cellules tumorales provenant de tout type de cancer solide sans perte et sans dommage cellulaire, permettant d'établir un diagnostic irréfutable de présence de cellules tumorales dans le sang et de les étudier.

Les appareils équipent aujourd'hui les plus grands centres de recherche en oncologie à l'échelon international. Ils servent aux scientifiques à étudier et comprendre l'invasion tumorale chez des patients avec les cancers les plus divers.

Rarecells n'a jamais été proche de la faillite et s'est ainsi développée en Europe et dans le monde, sans trop de moyens, sans beaucoup d'aides, sur la base de la qualité de ses produits. Avec une équipe dédiée, un management respectueux de la science comme des patients, cette société a une ambition : diffuser dans le monde l'excellence éthique et scientifique qui caractérise les institutions publiques dont elle est issue, institutions qui sont, rappelons-le, les propriétaires des brevets ISET.

Près de trente appareils ont déjà été vendus. Et ce n'est pas fini. C'est grâce aux études cliniques et à l'utilisation de la méthode ISET, en toute indépendance et transparence, sans aucun biais induit par l'argent sur les résultats, que ce projet fou a survécu et peut continuer de se développer pour aider les patients avec cancer. Depuis peu, le test « Cytopathologie sanguine selon la méthode ISET » est mis à disposition des patients avec cancer⁸, même s'il n'est pas encore remboursé et si beaucoup de médecins ne le connaissent pas encore.

-
1. Ilie M. et *al.*, « Sentinel circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *PLOS ONE*, *art. cit.*
 2. Kohn E., Liotta L., « Molecular insights into cancer invasion : strategies for prevention and intervention », *Cancer Research*, *art. cit.*
 3. Klein CA., « Parallel progression of primary tumors and metastases », *Nature Review Cancer*, 2009, 9 : 302-312.
 4. Rhim AD. et *al.*, « EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation », *Cell*, 2012, 148 : 349-361.
 5. Anne-Laure Barret, « Professeur Hofman, chasseur de cancer », *Le Journal du dimanche*, 30 novembre 2014.
 6. Vona G. et *al.*, « Isolation by size of epithelial tumor cells », *American Journal of Pathology*, *art. cit.*
 7. Mouawia et *al.*, « Circulating trophoblastic cells provide genetic diagnosis in 63 fetuses at risk for cystic fibrosis or spinal muscular atrophie », *Reproductive Biomedicine Online*, 2012, 25 : 508-520.
 8. www.isetbyrarecells.com

Vouloir tout !

Dans l'Italie de ma jeunesse, il était inconcevable qu'une femme puisse « vouloir tout » : un mari, des enfants, une existence professionnelle riche et prenante, un poste à responsabilité, une dimension internationale. Même cumuler un travail salarié quelconque avec une vie de famille semblait une gageure. Et ces préjugés n'avaient pas cours uniquement dans les milieux les moins éduqués. Ils prospéraient aussi dans les milieux intellectuels et scientifiques.

Ainsi, quand j'étais en poste à l'université de L'Aquila, une de mes collègues, chercheuse comme moi, qui travaillait comme moi avec un hématologue universitaire de grande renommée, s'est mariée. Après la cérémonie et le voyage de noces, quand elle est revenue au laboratoire le professeur l'a accueillie ainsi : « Félicitations ! Vous allez donc abandonner la recherche... » Le plus affligeant, c'est qu'elle a en effet mis fin à ses activités.

Pire encore. Il était difficilement envisageable, alors, de faire une carrière universitaire à moins d'être fille, épouse ou à la rigueur maîtresse d'un mandarin. Une femme qui évoluait professionnellement au plus haut niveau grâce à son seul travail, c'était déjà l'exception. Si elle voulait, de surcroît, fonder une famille, elle passait pour une douce rêveuse. Heureusement les choses ont bien changé depuis.

Le « modèle » Marie Curie

Je n'ai jamais eu la prétention de vouloir tout. Mais la vie a décidé pour moi et elle a été très généreuse. Pendant mes premières années d'exercice en Italie, j'avais résolu la question de façon implicite, en décidant de ne pas sacrifier mon travail de recherche à ma vie privée. Mais une personne qui comptait beaucoup pour moi, le Maestro Coppo, m'a poussée à ne jamais renoncer à celle-ci. Il avait mis un point d'honneur à ce que je me marie et que j'aie des enfants. Il savait que je ne pouvais pas lui « désobéir ». Après quelques tâtonnements, j'ai fini par trouver le génome qui m'a fait rêver de changer le monde. C'est la raison pour laquelle j'avais tellement reculé avant de me marier, et pour laquelle j'avais fini par céder à condition qu'il soit consigné noir sur blanc que ma vie professionnelle demeurerait prioritaire, et qu'elle ne devait en aucun cas être entravée par des exigences domestiques. Mais je trouvais cette obligation de choisir terriblement injuste et anachronique. C'était avant de trouver ce qu'il me fallait.

Après tout, en des temps bien plus anciens, une femme avait pu devenir, en France, une scientifique accomplie. Née en 1867, la Polonaise Maria Skłodowska est la première femme à avoir reçu le prix Nobel, et la seule à en avoir eu deux. C'était en 1903 et en 1911, il y a plus d'un siècle !

Elle n'a pourtant renoncé à rien. Elle quitte sa Pologne natale à l'âge de vingt-quatre ans pour poursuivre des études de physique à la faculté des sciences de Paris. Parmi quelque huit cents étudiants, on compte alors dans cette université moins de trente femmes. Deux ans après son installation, elle obtient sa licence de physique, et sort major de sa promotion. Un an plus tard, elle décroche celle de mathématiques, et finit cette fois deuxième. Après avoir hésité à retourner en Pologne, elle choisit de rester à Paris pour se consacrer à la recherche. C'est ainsi qu'elle intègre, avant même l'obtention de sa licence de mathématiques, le laboratoire de Gabriel Lippmann, qui obtiendra en 1908 le prix Nobel de physique pour ses travaux sur la reproduction des couleurs en photographie.

Alors qu'elle se sent à l'étroit dans ce laboratoire, où lui sont confiés des travaux très spécifiques sur les propriétés magnétiques de certains métaux, elle fait la connaissance d'un jeune chercheur, plus âgé qu'elle de huit ans, Pierre Curie. Ils commencent à travailler ensemble. Après quelque temps et une tentative écourtée de retour en Pologne, ils se marient en 1895, l'année où Wilhelm

Röntgen découvre les rayons X, baptisés ainsi parce que leur nature est alors inconnue. Marie Curie, elle, est reçue première à l'agrégation de mathématiques réservée aux jeunes filles – la mixité des concours n'existe pas encore – et prépare une thèse de doctorat tandis qu'elle donne naissance à sa première fille, Irène. Elle choisit comme sujet de recherche l'étude des rayonnements produits par l'uranium, dans le sillage des travaux d'Henri Becquerel.

La suite est mieux connue. En 1898, Pierre Curie décide de travailler avec son épouse sur la radioactivité. En 1903, le couple partage le prix Nobel de physique avec Henri Becquerel. À la suite du décès accidentel de son mari, renversé par un fiacre, Marie Curie reprend la chaire de physique qu'occupait celui-ci à la faculté des sciences de Paris et devient ainsi la première femme professeur à la Sorbonne.

Malgré la douleur d'avoir perdu son époux, elle poursuit ses recherches au plus haut niveau, échange avec des physiciens aussi illustres que Max Planck ou Albert Einstein. Et elle reçoit en 1911 le prix Nobel de chimie pour sa découverte de deux nouveaux éléments, le radium et le polonium. Lors de la cérémonie, elle explique comment elle a pu continuer à travailler autant après la mort de son mari. Il lui avait dit : « Marie, quoi qu'il arrive, même si on devenait seulement un corps sans âme, il faudrait continuer à travailler. »

Loin de moi l'idée de me comparer à Marie Curie, mais il me semble, avec le recul, que le refus de considérer le fait d'être une femme comme un handicap, d'une part, et la conviction que l'excellence scientifique, inculquée par mon Maestro, est le meilleur moyen d'aider les patients, d'autre part, m'ont incitée à travailler davantage pour atteindre mon objectif final : faire reculer le cancer. Je n'ai jamais pensé que je devais me comparer aux hommes, ou que j'étais victime de machisme, ou encore que les hommes étaient privilégiés. Ces pensées ne m'ont jamais effleurée, peut-être parce que j'étais, depuis l'enfance, le garçon de mon père.

D'un monde à l'autre...

En Italie, à l'époque, sévissait encore un certain népotisme admis de tous. C'était comme ça. Les choses ont heureusement, dans ce domaine également, beaucoup changé depuis. Je me souviens d'un professeur de Bologne dont le fils, à peine sorti de l'université, et sans afficher de résultats extraordinaires, avait été nommé assistant à la polyclinique universitaire de Bologne, un poste très convoité. Quand je m'en étais étonnée ironiquement auprès d'un de mes collègues, il m'avait répondu que s'il avait été à la place du grand professeur il aurait fait pareil, il aurait choisi son propre fils. Tout allait bien dans le meilleur des mondes, alors !

Inversement, un grand scientifique italien, qui avait découvert un des virus des hépatites, ce qui n'est pas rien, se voyait refuser un poste de professeur : ce n'était jamais son tour. J'ai entendu à son propos, de la part d'une sommité dans le milieu médical italien, un discours surprenant, qui peut se résumer ainsi : « Donnons-lui le prix Nobel, mais pas un poste de professeur ! » L'explication est simple : cet homme n'avait pas de réseau. En effet, il est bien difficile de conduire en parallèle une carrière de scientifique de haut niveau et de lobbyiste de haut vol. Les deux activités ne sont pas aisément compatibles.

En tout cas, à l'époque, en Italie, on affichait un grand respect envers les professeurs, chefs de département et en général tous ceux qui étaient dans une position hiérarchique élevée. On peut donc imaginer ma stupéfaction quand, à peine arrivée en France et alors que je demande à une très jeune étudiante où est le bureau du chef de laboratoire, celle-ci sort la tête dans le couloir et hurle : « Jean-Paul ! » C'était un peu différent du très respectueux « Monsieur le professeur... » auquel j'étais habituée. Je me suis dit : « Ah, c'est vrai, les Français ont coupé la tête de leur roi, alors Jean-Paul n'a qu'à bien se tenir... »

Dans le milieu universitaire italien, il y avait une blague qui courait dans les couloirs à l'époque. Elle disait en substance qu'un professeur de médecine choisit toujours un successeur plus bête que lui pour qu'il ne lui fasse pas de l'ombre. Jusqu'au jour où le dernier est tellement bête qu'il choisit quelqu'un de plus intelligent que lui. Et le cycle peut recommencer...

Quand j'arrive en France pour effectuer mon stage de biologie moléculaire, je suis encore et toujours convaincue que la carrière

scientifique, pour une femme, est incompatible avec une vie de famille. Celui qui est alors mon maître de stage et qui deviendra mon mari, le professeur Christian Bréchet, dira quelque temps après avoir fait ma connaissance : « Je n'ai jamais vu une femme travailler autant. » C'est vrai. Mais au moins, en France, une femme qui « travaillait autant » pouvait voir son travail reconnu.

Sur les traces de mon grand-père, de mon père, de mon maître en médecine clinique et de mon mari et père de mes enfants, tous très grands travailleurs, cette passion pour le labeur, cette foi dans l'idée qu'il améliore la vie ne m'a jamais quittée. Ainsi, je n'ai jamais pris de congé maternité. Et bien entendu, pas d'arrêt maladie. J'ai eu la chance, il est vrai, de ne jamais tomber gravement malade. En revanche, je connais des femmes qui, jusqu'à la dernière extrémité, rongées par la maladie, ont continué à travailler, à l'image de Giovanna, la biologiste qui m'avait rejointe quand je cherchais par tous les moyens à filtrer le sang pour en extraire les cellules tumorales circulantes. Le jour où j'ai dû la raccompagner en urgence chez elle, c'est parce qu'elle ne tenait plus debout, au sens propre du terme.

Néanmoins, moi qui étais convaincue de ne pas pouvoir fonder une famille ni avoir des enfants à cause de mon engagement, j'ai fait une merveilleuse découverte peu de temps après mon arrivée en France. Nous sommes alors à la fin des années 80, et je rencontre une femme, mère de quatre enfants, qui poursuit une belle carrière universitaire. Je dissimule à grand-peine mon étonnement et m'en ouvre à Christian, pas encore mon mari. Lequel me répond en riant que cette femme peut même avoir dix enfants si tel est son désir, du moment que cela n'affecte pas la qualité ni la quantité de son travail. Je suis émerveillée.

Entraves scientifiques

Évidemment, j'ai connu des déconvenues. Quoi de plus logique ? Il faut une obstination qui s'apparente à de l'entêtement pour ne pas baisser les bras dans le métier de chercheur.

L'histoire la plus marquante qui me soit arrivée concerne un chercheur qui travaillait comme moi sur les cellules tumorales circulantes. Plutôt que de jouer la carte de la coopération, il a opté pour la technique des peaux de banane.

Tandis qu'il affiche une prétention infinie et un machisme sans pareil, il commence par séduire une technicienne pour avoir accès à nos cahiers de laboratoire. Ces cahiers sont comme un journal de bord dans lequel tout est consigné. Il s'agit de documents hautement confidentiels qui fournissent toute la matière des publications futures, qui sont, pour tout chercheur, le nerf de la guerre. S'emparer des cahiers de laboratoire d'une autre équipe s'apparente donc, ni plus ni moins, à un vol de propriété intellectuelle.

Tous nos travaux sont en effet financés par des contributions durement acquises grâce aux publications. Pour pouvoir continuer, il faut encore publier pour justifier le financement obtenu et tenter d'en décrocher un autre. Un manque de résultats, sur le plan scientifique, met donc tout l'édifice en péril.

Je me rends compte un jour que toutes nos expériences tournent court. C'est comme si, à la fin de la journée et après des heures de manipulations longues et sophistiquées, nos tubes à essai étaient vides. Pas la moindre trace d'ADN. Nous changeons tous les réactifs un par un, ce qui coûte très cher. La technicienne déprime devant cette succession inexplicable de résultats blancs, alors que nous savons toutes les deux que la méthode fonctionne. Finalement, nous découvrons que le problème vient de l'eau, dans laquelle un « esprit maléfique » a versé de l'acide chlorhydrique qui empêche l'obtention de tout résultat. Un véritable acte de sabotage !

Nous décidons d'utiliser uniquement de l'eau bidistillée, en fioles hermétiques que nous ouvrons à chaque test pour éviter les actes malveillants, et les tests se remettent à fonctionner. Mais nous ne sommes pas à l'abri d'autres « inventions » interférantes, ce qui nous rend la vie cauchemardesque. En effet, quand un test de mise au point ne marche pas, nous ne pouvons plus être sûrs que c'est dû aux conditions que nous sommes en train de tester... une autre hypothèse est à prendre en compte, celle du sabotage.

La recherche est déjà un domaine très compliqué, alors si on doit douter de l'interprétation des résultats des tests à cause de possibles interférences malveillantes, on a l'impression terrible de pédaler dans le vide. Cet enfer dure presque un an, une période difficile et très intense où je dois tout mener de front : ma vie de scientifique, d'universitaire, de femme et de mère.

Par ailleurs, mon époux n'est pas étonné de ce type de difficultés. Quand il faisait ses débuts de biologiste moléculaire, et alors qu'il était déjà une étoile montante dans son domaine, il avait reçu un coup de fil une nuit de Noël. Le gardien l'avait appelé car un autre « esprit maléfique » avait débranché le congélateur dans lequel il avait stocké ses prélèvements et échantillons ultra-précieux venus d'Afrique pour ses études sur le cancer du foie. Sans la vigilance du gardien, il aurait tout perdu et des années de travail auraient été jetées à la poubelle.

Christian m'a aussi appris que dans le domaine des sabotages et coups bas de toute nature, il n'y a pas d'enseignements possibles. Chacun doit essayer de s'en sortir comme il peut, en s'accrochant à ses principes éthiques pour ne pas se laisser dénaturer. Ainsi, pendant presque trente ans de vie commune et une panoplie de coups reçus ou esquivés, ensemble ou chacun de son côté, de quoi écrire une saga, je ne l'ai jamais entendu parler de ces gens de façon agressive. Une belle leçon. Il faut reconnaître que nous avons la force et la ténacité des médecins qui ont vu et partagé avec les patients des souffrances inénarrables. Tout le reste est relatif.

Je connais un de ces champions des jeux de pouvoir et des coups bas qui a fini sa course aussi seul qu'un clochard, malgré ses millions, abandonné par sa jeune maîtresse, par sa femme, et par ses enfants qui avaient bien appris de leur père à se comporter sans foi ni loi.

Et même si ce n'est pas la vie qui se venge, il y a toujours, à la fin d'une existence, un moment où il faut rendre des comptes, et si ce n'est pas à Dieu, c'est à soi-même. Ou alors on continue à ne pas s'interroger. On se trompe soi-même, et on meurt comme si on n'avait jamais vécu. Car la vérité est au fond de nous, j'en suis persuadée.

Professeur de médecine

Ma nomination comme professeur d'université n'est pas non plus allée de soi. Accéder à cette position demande, tous sexes confondus, d'accomplir un véritable parcours du combattant, qui passe par de nombreuses cases. Pour ce qui me concerne : la commission nationale universitaire de biologie cellulaire, le conseil d'université, la commission médicale d'établissement... La bataille pour un tel poste est féroce car le nombre de places est extrêmement réduit et celui des postulants élevé, ce qui engendre des luttes en tous genres. En outre, les publications scientifiques sont un critère d'excellence obligé.

En France, il y a beaucoup moins de femmes titulaires d'un poste de professeur que d'hommes. Un rapport ministériel de 2012 a répertorié 77,5 % d'hommes professeurs universitaires (PU) et 22,5 % de femmes. Certes, dans le domaine biomédical, les femmes ne sont pas forcément confinées aux rôles techniques. Mais elles accèdent moins souvent que les hommes à des postes de direction. Cette situation s'explique, entre autres, par le fait que certaines femmes ne se battent pas vraiment pour accéder à ces positions, conscientes des responsabilités qui vont s'ajouter à leurs obligations familiales, pour lesquelles elles assument souvent le premier rôle. Il faut en effet du courage.

Néanmoins, je n'ai jamais renoncé, non pas pour faire carrière, mais parce que je poursuis un but, un rêve, qui implique des efforts et des acquis, et que je me bats pour ce qui me semble juste. J'étais déjà maître de conférences universitaire, je me suis battue pour obtenir un poste de professeur parce que je trouvais que mes travaux scientifiques le justifiaient.

Un jour, je me décide donc à demander un rendez-vous au doyen de la faculté de médecine où j'exerce. J'ai travaillé de façon acharnée pendant des années, j'ai surmonté de nombreux obstacles et je pense avoir réuni les titres et résultats nécessaires pour postuler : maître de conférences universitaire, habilitation à diriger la recherche, activité d'enseignement, publications scientifiques à haut IF (*impact facteur*). Le doyen, un homme très intelligent et franc, et très expert en nominations universitaires, me confie : « Aucune chance ! Peut-être en province si vous vous battez beaucoup, mais à Paris, n'y pensez même pas... » Je repars donc bredouille, mais déterminée. Ce n'est pas dans ma nature de lâcher.

C'est après la publication de mon équipe sur la méthode ISET et les développements qui en ont résulté non seulement dans le domaine de l'oncologie, mais également dans celui du diagnostic prénatal non invasif et autres applications des cellules rares circulantes, que ma candidature a été appuyée par le doyen suivant.

Si être une femme est, pour certaines, vécu comme un handicap, ce n'est pas mon cas. Il convient surtout de mener sa vie sans y penser. Il m'est arrivé d'avoir à me séparer de collaborateurs qui n'étaient pas efficaces. S'ils étaient gênés par le fait que je sois une femme, c'était leur problème. Homme ou femme, c'est la valeur qui compte : la valeur humaine et l'application au travail. Toute personne qui s'applique, qui veut faire bien et qui est « humaine » a une grande valeur. Je dois admettre que je ne suis pas du tout sensible aux « héros » à la Steve Jobs. Humanité et excellence : c'est cela qui est admirable. Au travail, je ne suis ni homme ni femme, et mes collaborateurs non plus. Nous nous battons ensemble contre le cancer, qui d'ailleurs ne fait pas de distinction de sexe pour choisir ses victimes.

Le scientifique qui a séduit la technicienne, volé mes cahiers de laboratoire et saboté nos tests faisait certainement partie de ces personnages qui pensent que les femmes sont inférieures aux hommes. Mais en fait, au fond de lui, il devait en douter, s'il avait besoin de tels stratagèmes pour essayer d'asseoir sa « supériorité ». En tout cas, certains aspects de son caractère devaient être difficiles à supporter pour d'autres que moi, car il a fini par migrer ailleurs, au soulagement général. Ma bonne étoile a brillé une fois de plus.

Inspirations

Parmi les livres que j'ai beaucoup aimés, en dehors de ceux de Dino Buzzatti, Stefan Zweig et quelques autres, il y a *L'Ennui* (en italien *La Noia*), d'Alberto Moravia. Il décrit l'itinéraire de Dino, un fils de famille appartenant à la noblesse romaine et qui, désœuvré, est rongé par un mal terrible, l'ennui. Incapable de s'ancrer dans la réalité, il se résigne à une vie monotone, vide, sans surprise... L'ennui est pour moi la pire des fatalités, une maladie très dangereuse, possiblement mortelle. Je ne ressemble en rien à Dino. J'ai toujours été trop occupée pour pouvoir assouvir toutes mes curiosités et ressentir l'ennui. La sensation que, si on arrête de nager vers son but, on peut se perdre et se fondre dans l'immensité de l'océan qu'est l'existence, je la connais. Si je me laissais aller, ma nature étant idéaliste et un peu poétique, je passerais mon temps dans la lecture et l'écriture, mais je n'agirais pas et j'en serais frustrée. J'ai besoin de me battre contre la souffrance.

J'aime la littérature, les concerts de musique classique, les spectacles de danse, les expositions de peinture – j'adore Van Gogh, qui distille de l'émotion pure, qui dessine sa folie sur la toile, et la folie, c'est toujours et encore l'être humain... Je suis convaincue que l'art répond à un besoin émotionnel profond et, comme la science, est une façon pour l'homme d'aller au-delà de ses limites, encore et toujours. Quand on travaille beaucoup, on souffre fatalement de carence émotionnelle, d'où ce besoin d'art et de lecture qui n'est jamais pleinement satisfait.

Si j'avais une seconde vie, j'écrirais des livres, car j'adore parler aux gens, les accompagner pour un bout de chemin, partager avec eux mes pensées, mes histoires, leur faire sentir mon affection, peut-être soulager leurs peines, même seulement pour un court instant. Quand j'étais médecin à la clinique du professeur Coppo, je prolongeais le moment de recueillir l'histoire de mes patients autant que je pouvais. Je restais parfois une heure et demie pour les interroger et les examiner. Je voulais absolument comprendre la racine de leur souffrance. Quels souvenirs magiques ! Car j'apprenais aussi beaucoup de mes patients. Chaque histoire de vie humaine me touche en profondeur, avec ses difficultés, ses douleurs, ses actes d'héroïsme mais aussi ses faiblesses. Tout ce qui est humain m'attendrit et m'émerveille.

Dans mon métier de scientifique engagée dans la lutte contre le cancer, le plus douloureux est peut-être le peu de temps qu'on a

pour les autres. En premier lieu pour la famille. Je remercie mes enfants d'avoir compris que je les aime plus que tout, malgré les longues journées passées au travail pendant leur enfance ; et mon mari de m'avoir encouragée et soutenue dans ma mission. Je remercie mes parents de m'avoir élevée dans l'amour du travail et sans trop de complexes de petite fille ; et ma sœur pour l'aide et la force qu'elle m'apporte constamment. Je remercie tous ceux, amis et collaborateurs, qui m'ont aidée, encouragée, soutenue. Et puis je remercie mon maître de clinique pour m'avoir presque tout appris du travail et de la vie.

Un enseignement et une perte douloureuse

Fin janvier 1999, un dimanche soir, ma mère m'appelle d'Italie.

Quelques semaines auparavant j'avais été rendre visite au Maestro dans sa maison de Modène, accompagnée de mes deux très jeunes enfants. En me voyant avec eux, il m'avait accueillie avec un grand sourire.

– Docteur Paterlini, je vois que vous m'avez écouté. Je ne peux que vous féliciter et m'en réjouir.

Pourtant, je vivais une période personnelle difficile et, d'un seul regard, il devina ma profonde peine.

Il me dit gravement :

– Docteur Paterlini, vous avez maintenant vos deux enfants, et votre travail. Tout le reste est du décor.

Ainsi, avec quelques mots seulement, il avait su m'indiquer la route et me donner la force qui me soutiendrait pour les années à venir.

Au téléphone, j'entends la voix hésitante de ma mère.

– Je dois te dire que le professeur Coppo est mort. Abasourdie, j'appelle un collègue qui me révèle l'impensable.

Le Maestro s'est donné la mort.

J'ai passé les jours suivants plongée dans un désespoir inconsolable et des nuits secouée de sanglots muets. Comment a-t-il pu en arriver là sans que je puisse l'aider ? Comment a-t-il pu partir sans me dire un mot, sans me permettre d'être au moins par la pensée avec lui.

Une semaine après, le lundi, je reçois une lettre, dont je reconnais l'écriture sur l'enveloppe. Je l'ouvre avec une grande émotion.

– *Patrizia non piangere* (Patrizia, ne pleure pas).

C'était la première fois qu'il m'appelait par mon prénom. Et qu'il me tutoyait. Il m'explique dans cette lettre ce que j'aurais dû comprendre. Il me dit combien sa vie a été un privilège puisqu'il a eu la chance de soigner au mieux les patients et combien c'est difficile d'avancer dans l'âge si le cerveau ne veut pas vieillir comme le reste du corps. Il me dit combien mon travail et ma mission sont importants, et m'exhorte à ne jamais douter que j'arriverai à aider les malades. Enfin, il me demande de brûler la lettre. Alors, je la lis une, deux, dix fois avant de la détruire. Je ne

l'oublierai jamais.

Depuis, le Maestro est devenu une partie de mon ADN, de mon âme aussi.

La chance d'avoir une mission

Je suis pleinement consciente de la chance inouïe que j'ai eue de poursuivre un objectif qui me semble estimable, de récolter des petits cailloux qui m'ont indiqué le chemin, de le suivre et d'espérer sauver des vies. Accomplir une mission est comme héberger une flamme à l'intérieur de soi qui éclaire la route, réchauffe même dans les périodes glaciales et aide à tenir quand le vent est tellement fort qu'on pourrait tomber. C'est une grande force qui aide à vivre dans les moments difficiles. *Last but not least*, quand on se bat de façon si acharnée pour la vie, on en arrive... à oublier sa propre mort. Elle ne me fait pas peur. Ce qui me fait peur c'est de mourir sans avoir assez aimé.

Presque tout travail peut être vécu comme une mission importante. Un jour, un chauffeur de taxi avec qui je conversais m'a dit avec une très grande fierté que son grand-père avait « fait » le métro de Paris. J'ai alors demandé instinctivement, sans y penser, s'il était architecte. Non, m'a-t-il dit, il était ouvrier. Ce chauffeur avait raison d'être fier de l'œuvre de son grand-père. Il m'a fait comprendre que le travail de fourmi de beaucoup d'hommes améliore la vie des autres. Je suis aussi comme une fourmi, et j'essaie d'apporter ma petite miette pour les autres.

Le soin de soi et l'attention à sa santé font aussi partie de l'amour pour les autres – ce ne sont pas, avec certaines limites bien sûr, une expression de vanité ou d'égoïsme. Ce point est important car parfois le manque d'amour ou la détresse induisent les gens à s'auto-punir ou s'auto-détruire. On devient alors incapable de donner de la joie aux autres, et du coup d'en recevoir. Il ne s'agit pas d'un sujet simple ni facile car, même dans le domaine du cancer, la prévention secondaire et le dépistage précoce devraient se baser sur l'amour pour soi-même et pour les autres.

Depuis près de trente ans, je vis une situation de famille particulière. Être mariée à un homme d'exception et chercheur de haut niveau induit une complicité, mais aussi une complexité. Malgré nos caractères très différents, la passion pour la science au service des malades nous a toujours très fortement unis.

J'ai beaucoup appris de mon mari, surtout à me battre, et à refuser dans le travail le concept d'« impossible ». « Le concept d'impossible n'existe pas », m'a-t-il dit un jour quand, après des mois et des mois d'efforts inefficaces pour détecter le génome du

virus de l'hépatite B intégré dans l'ADN des tumeurs du foie, ce que personne n'avait jamais encore fait chez des patients considérés comme non infectés, je m'étais exclamée : « Christian, c'est impossible ! »

De ces mots qu'il m'a dits, je me suis souvenue tout au long de ma carrière, à commencer quand je me suis acharnée à vouloir isoler les cellules tumorales circulantes par filtration verticale du sang.

Il faut croire en sa capacité de réussir ce qu'on veut réaliser, même si on doit faire face à une répétition presque sans fin d'échecs. Un très grand scientifique et inventeur italo-égyptien m'a confié son credo : « Il n'y a pratiquement jamais de vrais problèmes. Et s'il y a un problème, il y a au moins trois solutions. » Cette vision des choses encourage à ne jamais baisser les bras face à une difficulté. Les solutions existent, il faut les trouver.

Concernant ma vie de famille, je suis consciente de ma chance d'avoir épousé un homme hors norme, dédié à la science et aux patients, très droit et responsable, et fidèle aux principes éthiques et scientifiques. Certains nous demandent comment on gère une vie de famille et de couple avec autant de travail l'un et l'autre. Nous avons chacun notre mission, la mienne est d'essayer d'améliorer la vie des patients atteint d'un cancer, la sienne est de faire briller la science et la recherche françaises dans le monde entier pour le bien de l'humanité. C'est un lien très fort.

Mais la vie n'est pas faite que de roses. J'ai l'habitude de dire que, pour une femme, réussir à construire l'équilibre de la famille, gérer au jour le jour les « ressources humaines » de celle-ci, est une tâche plus difficile et qui demande plus d'inventivité et de compétences que le plus difficile des projets de recherche.

Au cours de notre mariage, mon caractère de rêveuse- amoureuse-idéaliste a eu besoin de temps pour trouver comment s'accorder avec le caractère volcanique et le fort tempérament de mon mari. Au début, je travaillais dans son laboratoire, et pour être sûr de ne pas faire de favoritisme, il exprimait avec moi plus qu'avec les autres ses opinions sans le moindre filtre diplomatique. En tout cas, ce fut une très bonne école. Cela m'a aidée à viser l'excellence que je voulais atteindre comme biologiste moléculaire. Et quand mon travail obtenait son approbation, j'étais certaine qu'il était de très haut niveau.

Avec le temps, nos caractères se sont adaptés l'un à l'autre, certainement parce que nos valeurs sont les mêmes, parce que nous sommes conscients de l'immense chance d'être deux, et peut-être aussi parce que nous essayons d'évoluer vers l'amélioration

constante, comme le bon vin...

Paulo Coelho a dit : « C'est justement la possibilité de réaliser un rêve qui rend la vie intéressante. » Au-delà de mes travaux de recherche, je voudrais transmettre aux femmes, et aux hommes aussi, l'envie d'avoir un projet, une mission, et de s'y accrocher, en sachant qu'il existe plusieurs chemins pour les réaliser. Et si, de temps à autre, on a l'impression de ne plus tenir la route, il faut s'agripper au volant, observer, ne jamais renoncer à sa destination. Le moment où j'ai dû abandonner la médecine clinique, donc le contact direct avec des patients, n'a pas été facile. J'avais l'impression que ma vie dérapait, que ce pour quoi j'avais vécu, le rapport à l'humain dans ce qu'il a de plus profond et de plus authentique, m'échappait sans que j'aie la possibilité de le rattraper. Il m'était impossible, en effet, de cumuler la médecine clinique avec mes activités de recherche. Comment aurais-je pu continuer à soigner les patients alors que j'essayais huit cents façons différentes de filtrer le sang ?

Et puis j'ai compris. Compris que tenter de développer un test diagnostique pour faire baisser la mortalité par cancer était le meilleur objectif, le plus utile et le plus cohérent avec ma vocation. Je renonçais à soigner les patients individuellement, avec l'espoir que ma vie puisse apporter du bien au plus grand nombre. Je me suis donc mise au travail sans état d'âme.

Je ne suis pas seule dans cette démarche, puisque bien d'autres équipes de recherche, dans le monde, travaillent sur des sujets proches. Je privilégie la coopération, car, seul, on ne peut jamais atteindre un but de ce genre. C'est aussi le cas du professeur Hofman, qui a utilisé ISET pour son étude de détection précoce du cancer du poumon avec le professeur Marquette, et a apporté sa très grande expérience en cytopathologie. Sans cette coopération entre nos deux équipes, rien n'aurait été possible.

Les progrès accomplis sont immenses, mais il reste beaucoup à faire. Notamment pour convaincre la communauté scientifique comme l'opinion publique de la nécessité absolue de prévenir pour mieux guérir, prendre de l'avance pour tuer le cancer.

Prévenir pour mieux guérir

Il y a huit ans, je rencontre une collègue qui me dit avoir une hérédité très forte pour le cancer du sein. Elle va bientôt avoir l'âge où sa mère a été diagnostiquée avec un cancer du sein métastasé et elle s'inquiète pour son petit garçon. Elle connaît nos recherches et voudrait que l'on recherche les cellules tumorales dans son sang. Je ne peux que la comprendre, et il s'agit d'une collègue. Son sang va donc être traité par la méthode ISET et les cellules isolées seront analysées par deux des meilleurs cytopathologistes français. Les deux sont formels. Il y a des cellules tumorales dans son sang. Elle me confie qu'elle se teste régulièrement par mammographie et échographie tous les six mois. Elle guette ainsi la masse tumorale qui toutefois n'a jamais été détectée. Elle me confie également qu'on lui a conseillé, pour échapper au cancer, de se soumettre à une mastectomie bilatérale. J'hésitais, me dit-elle, mais plus maintenant. Huit ans après elle vit heureuse et a vu son garçon grandir.

En mai 2013, Angelina Jolie a défrayé la chronique planétaire en subissant une double mastectomie à titre préventif. L'actrice américaine n'était pas le moins du monde malade, mais elle est porteuse du gène BRCA1 (pour BR^east CAncer 1), dont la mutation dans son patrimoine génétique prédisait un risque de cancer beaucoup plus élevé que la moyenne : la probabilité était de 87 % pour le cancer du sein et de 50 % pour celui des ovaires. On estime que, en France, 2 femmes sur 1 000 sont porteuses d'un des deux gènes qui prédisposent à un cancer du sein. Pour ce cancer, seule une petite partie, 5 à 10 %, est héréditaire. Un pourcentage identique, en moyenne, à celui des autres cancers.

Le cancer est donc une maladie toujours génétique mais rarement héréditaire, le plus souvent issue de mutations somatiques non

transmissibles, qui peuvent être aléatoires ou environnementales (tabac, virus, consommation excessive d'alcool, mauvaise hygiène alimentaire, exposition à des polluants...).

Angelina Jolie a bénéficié des avancées de la médecine prédictive, autrement dit de la capacité à estimer un risque chez une personne indemne d'une maladie donnée, avancées rendues possibles par le séquençage du génome humain. Les nouvelles technologies qui lui sont liées permettent actuellement d'explorer de manière extensive la transformation d'une cellule saine en cellule tumorale.

L'héroïne de *Lara Croft* a eu recours à un dépistage génétique recommandé au regard des ses antécédents familiaux et d'un geste de prévention, la mastectomie. Il s'agit d'un geste chirurgical lourd, psychologiquement dommageable.

Demain, grâce au test de dépistage ISET, utilisé en complément de la mammographie et de l'échographie, il sera possible de savoir, avec une simple prise de sang, si la patiente porteuse du gène BRCA 1 ou 2 présente des cellules tumorales circulantes dans le sang et si ces cellules dérivent d'un cancer du sein. Il pourra ainsi être envisageable voire recommandé de pratiquer une mastectomie, à un stade où la tumeur est encore invisible par imagerie médicale. Les patientes porteuses des gènes BRCA1 et BRCA2 se voient actuellement prescrire une mammographie plus une échographie par an dès l'âge de trente ans, contre une mammographie tous les deux ans à partir de cinquante ans pour les autres femmes.

Il ne faut pas se mentir : en dehors du diagnostic anténatal et de quelques maladies génétiques, la médecine prédictive, celle qui fait parler nos gènes pour mieux connaître nos futures maladies, connaît encore des applications extrêmement limitées.

C'est pourquoi le bon vieux test Pap, la mammographie et la coloscopie demeurent, aujourd'hui encore, le plus sûr moyen de faire baisser la mortalité par cancer. Et c'est aussi pourquoi, demain, la possibilité complémentaire d'isoler les cellules tumorales à partir d'une simple prise de sang, pour tous types de cancer, et de pouvoir identifier leur organe d'origine, marquera une nouvelle étape décisive.

De nouveaux espoirs

Un autre grand espoir de la médecine moderne repose sur la théranostique, contraction de « thérapie » et de « diagnostic », qui est l'alliance du diagnostic et de la mise en place d'une thérapie ciblée, c'est-à-dire spécifique à chaque patient, en fonction de la mutation génétique qui a provoqué son cancer. La théranostique permet d'améliorer la réponse thérapeutique à des traitements conventionnels ou ciblés.

Le premier médicament issu de la théranostique est le Glivec, qui guérit les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Ce traitement est directement issu des premiers balbutiements de la biologie moléculaire.

Tout commence en 1960 quand, avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs américains mettent en évidence l'existence d'un marqueur spécifique de la leucémie myéloïde chronique, le chromosome « Philadelphie » évoqué plus haut. C'est la première fois dans l'histoire de la médecine qu'un cancer est directement corrélé à une mutation génétique acquise. Pourtant, à ce stade, aucun traitement ne cherche à cibler directement cette anomalie chromosomique pour combattre la leucémie. Les traitements continuent pendant des années à n'être ni ciblés ni spécifiques, si bien qu'ils détruisent les cellules saines en même temps que les cellules tumorales tout en étant, pour la plupart d'entre eux, extrêmement toxiques. Résultat : malgré la découverte du « Philadelphie », les taux de survie demeurent désespérément faibles.

Il faut patienter plusieurs années pour que les progrès s'enchaînent. D'abord, en 1973, la généticienne américaine Janet Rowley démontre que le chromosome Philadelphie lié à la leucémie myéloïde chronique résulte dans plus de 95 % des cas d'une translocation génétique entre les chromosomes 9 et 22, qui s'échangent du matériel génétique et fabriquent ainsi un oncogène.

En 1977, la nature clonale de la maladie est mise en évidence mais c'est, au début des années 80, l'émergence de la biologie moléculaire qui donne le signal de départ pour la recherche d'un médicament efficace contre la leucémie myéloïde chronique. En 1983, il est d'abord déterminé avec exactitude, au niveau de quels gènes les chromosomes 9 et 22 sont cassés. Puis, en 1985, 1986 et 1990, de nouveaux travaux permettent de comprendre de plus en

plus précisément le mécanisme de translocation génétique, de déterminer avec précision la séquence génétique qui est impliquée dans ce désordre cellulaire et de mettre en évidence l'activité proliférative anormale de la protéine associée à cette mutation. La fonction oncogène BCR-ABL, parfaitement identifiée, devient donc une cible thérapeutique des plus intéressantes. C'est un peu comme si un profileur parvenait à établir la description fidèle d'un tueur en série et de son mode opératoire, tandis que la police parviendrait à trouver son identité ainsi que l'adresse de son domicile. Cela permet d'envisager avec des chances raisonnables de succès de le mettre hors d'état de nuire !

En 1990, toutes ces connaissances inspirent une équipe de Ciba-Geigy, un groupe pharmaceutique suisse qui fusionnera en 1992 avec Sandoz pour former Novartis. Cette équipe ambitionne de trouver un médicament ciblé sur la protéine du gène muté pour stopper le processus de prolifération cellulaire dû à l'oncogène et guérir la leucémie myéloïde chronique. Ils étudient plus de 300 principes actifs pour inhiber la production de tyrosine kinase (la protéine activée générée par la mutation). Ils y parviennent mais avec des substances tellement toxiques que le remède est pire que le mal. Deux ans plus tard, ils arrivent à en fabriquer une dont les effets secondaires sont limités. C'est l'imatinib mesylate, qui portera le nom commercial de Gleevec ou Glivec.

Il faut encore attendre six ans pour mettre en œuvre les premiers essais cliniques, en 1998. Les résultats sont spectaculaires. Dès les premières semaines, les patients atteints de leucémie myéloïde chronique présentent une chute massive des cellules leucémiques présentes dans leur sang. Plus de 90 % de ceux qui se trouvent dans la phase précoce de la maladie manifestent toutes les apparences de la guérison. L'autorisation de mise sur le marché est accordée à cette molécule en 2001 aux États-Unis et en 2002 en France.

Pour la première fois au monde, on a trouvé un médicament qui bloque la protéine responsable de la malignité des cellules prolifératives – qui cessent d'être tumorales à condition de prendre le traitement toute sa vie. Cette découverte a soulevé des espoirs démesurés. Certains ont pensé qu'une telle stratégie thérapeutique pouvait être déclinée à toutes sortes de cancers, alors qu'elle ne peut s'adresser qu'aux sous-types pour lesquels on est arrivé à comprendre quelle mutation génère la prolifération tumorale. Le nombre de ces cas augmente mais est encore très limité.

Plus généralement, la théranostique risque de se heurter à une barrière, ou plutôt à une ruse du tueur en série : pour ne pas se faire arrêter, celui-ci se déguise en une autre personne radicalement

différente. Il change d'apparence et d'état civil. En langage médical, on dit qu'il mute. Les cellules tumorales échappent alors au traitement mis en place spécialement pour elles.

C'est à ce même problème de mutation que se sont heurtés les scientifiques qui cherchaient des médicaments capables de venir à bout du virus du sida. Ce fut une quête très difficile, mais forcément moins complexe que la lutte contre le cancer. Car celui-ci, contrairement au HIV qui recule devant un traitement combiné, n'est pas extérieur à l'organisme, il n'est pas un intrus, mais au contraire il fait partie intégrante de l'organisme dans lequel il prolifère.

Dans la droite ligne de cette première mondiale que fut la découverte du Glivec, de nombreux laboratoires à travers le monde cherchent des traitements ciblés que rendent possibles les progrès de la génomique. Ainsi, pour riposter aux cancers résistants aux traitements habituels, mais aussi au diabète ou aux maladies rares, le gouvernement français a annoncé en juin 2016 un plan de 670 millions d'euros sur cinq ans visant à développer « la médecine personnalisée ». Ce plan fait suite aux préconisations contenues dans le rapport « France Médecine Génomique 2025 : permettre l'accès au diagnostic génétique sur tout le territoire », rédigé par le professeur Yves Lévy, président de l'Inserm. Concrètement, il s'agit d'installer sur le territoire douze plateformes à haut débit de séquençage du génome, qui permettront l'analyse complète de l'ADN, ainsi que deux centres de référence experts.

Les États-Unis, le Royaume-Uni et la Chine ont eux aussi lancé des plans ambitieux destinés à développer la médecine génomique et à trouver des solutions pour traiter les données numériques très nombreuses qu'elle engendre. Il s'agit d'un important enjeu de santé publique puisque ces plateformes à haut débit de séquençage du génome devront permettre aux patients de bénéficier du séquençage de leur propre génome afin d'établir un diagnostic et de mettre en place une réponse thérapeutique personnalisée.

Ces progrès sont rendus possibles, aussi, par les avancées stratosphériques des technologies de l'information, qui permettent de traiter des milliards de données pour une poignée de centimes. Le séquençage du génome entier d'un être humain, qui coûtait des centaines de millions de dollars il y a seulement vingt ans, revient aujourd'hui à moins de 1 000 euros, un chiffre qui devrait être divisé par cinquante ou cent au cours des prochaines décennies.

Un nombre croissant de patients qui souffrent d'un cancer auront donc accès au séquençage complet du génome de leurs tumeurs, ce qui permettra de trouver la fiche signalétique exacte du meurtrier

qui s'est immiscé en eux. C'est ainsi que peuvent être trouvées, pour chacun, des réponses thérapeutiques « sur mesure » qui se révéleront plus efficaces.

Objectif : détection précoce

La grande question qui demeure est celle du rapport entre le coût et le bénéfice de ces traitements théranostiques en termes de santé publique. Ces réponses thérapeutiques ciblées coûtent en effet très cher pour des résultats qui sont rarement aussi décisifs que ceux observés avec le Glivec pour la leucémie myéloïde chronique. Une vaste étude menée conjointement par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa)¹ montre que les chances de survie à cinq ans après le diagnostic de cancer se sont globalement améliorées en quinze ans. Elle a passé en revue 535 000 cas sur deux périodes : 1989-1993 et 2005-2010. Le taux de survie à cinq ans est passé de 72 à 94 % pour le cancer de la prostate, de 80 à 87 % pour le cancer du sein, de 54 à 63 % pour celui du côlon-rectum, de 83 à 92 % pour le mélanome de la peau, et malheureusement de 13 à 17 % seulement pour le cancer du poumon, le plus meurtrier. Pour le cancer du col de l'utérus, le test Pap permet la guérison de 92 % des cas qu'il détecte, alors que 75 % des patientes qui meurent de cancer du col de l'utérus n'ont jamais été dépistées par ce test. Cette statistique montre combien, une fois de plus, la détection précoce joue un rôle déterminant dans la guerre contre le cancer. Il est à noter que le dépistage du cancer du col par le test Pap est plus répandu en Grande-Bretagne, où 90 % des femmes se soumettent régulièrement à un frottis cervico-vaginal contre 60 % en France.

Le mauvais pronostic concernant le cancer du poumon s'explique par le fait que la tumeur est souvent détectée à un stade très avancé : plus de la moitié des patients en sont déjà au stade III ou IV quand la première alerte survient.

Le tueur, alors, avance masqué pour s'attaquer à des organes tels que le pancréas, le poumon, l'œsophage ou le foie. Ce n'est donc pas un hasard si les cancers les plus susceptibles d'être soignés, ceux pour lesquels le taux de survie à cinq ans est le plus élevé, sont ceux que l'on peut découvrir précocement. Les chances de victoire face au mélanome, par exemple, sont extrêmement variables en fonction du moment où celui-ci est détecté.

Comme il est désormais établi que ce n'est pas la tumeur initiale mais les métastases qui tuent dans la très grande majorité des cancers, il convient de bloquer leur évolution le plus tôt possible. C'est la raison pour laquelle le dépistage demeure la solution la plus prometteuse pour l'avenir.

Aujourd'hui, en France, environ de 30 à 40 % des cancers solides, tous types confondus, sont détectés au stade métastatique, celui où ils sont les plus difficiles à guérir. Au moment du diagnostic, la majorité des patients qui en sont victimes ont des cellules tumorales qui circulent dans le sang depuis plusieurs années. Ainsi, si le test ISET que nous avons mis au point était diffusé, ces patients que nous perdons actuellement pourraient être diagnostiqués avant que les métastases ne se forment et être guéris de leur cancer avec les thérapies que nous avons déjà à disposition. Le facteur clé est la précocité du diagnostic.

En vingt-cinq ans, et malgré les moyens considérables investis dans les pays occidentaux, il n'a pas été possible de gagner la guerre contre le cancer, même si de nombreuses batailles ont été remportées. Il faut certes espérer que toutes les méthodes vont obtenir des succès, car c'est la combinaison de plusieurs réussites qui va permettre un jour, grâce à la conjugaison de tous les efforts, de tuer le cancer.

Pourtant, personne ne se pose la question la plus pertinente pour envisager la suite des opérations et pouvoir proclamer la victoire, une victoire qui se compte en millions de vies humaines sauvées : pourquoi l'effort ne porte-t-il pas en priorité sur les diagnostics précoces, alors que 80 % des progrès réalisés au cours des dernières décennies leur sont redevables ? Pourquoi un quart seulement de l'argent investi dans la lutte contre le plus grand tueur de la planète est-il consacré à la recherche dans ce secteur alors que les trois quarts continuent à s'investir dans le médicament au sens strict ?

Rappelons qu'au stade I du cancer, la tumeur, de taille limitée, n'a pas envahi les tissus voisins de l'organe touché ni les ganglions. Elle peut commencer toutefois à diffuser des cellules tumorales circulantes dans le sang, cellules que le test ISET peut détecter. La tumeur peut disparaître grâce à un acte chirurgical mais laisser derrière elle des cellules tumorales circulantes qui tentent, elles, de trouver refuge dans un autre organe, malgré tous les obstacles qui se dressent sur leur route pour parvenir à ce résultat.

Voilà pourquoi la prévention, en matière de cancer, est la mère de toutes les batailles.

Selon la définition donnée par la Haute Autorité de santé (HAS), « la prévention consiste à éviter l'apparition, le développement ou l'aggravation de maladies ou d'incapacités. Sont classiquement distinguées la prévention primaire qui agit en amont de la maladie (exemple : vaccination et action sur les facteurs de risque, comme le tabac et autres), la prévention secondaire qui agit à un stade précoce de son évolution (dépistages), et la prévention tertiaire qui

agit sur les complications et les risques de récurrence ».

Tout le monde peut comprendre que la prévention tertiaire est, par construction, plus coûteuse et moins efficace que les préventions primaire et secondaire. Pour s'en convaincre, il suffit de se souvenir des ravages que peut engendrer une infection bactérienne. Au début de son évolution, elle est combattue avec succès par les antibiotiques et ressemble, une fois la fièvre retombée, à une péripétie. Mais si elle n'est pas traitée jusqu'à un stade très avancé, si elle touche plusieurs organes et se transforme en septicémie, on n'est pas sûr d'en venir à bout malgré toute la gamme de médicaments dont la médecine dispose. Pour le cancer, c'est un peu la même équation : malgré les traitements modernes, plus la détection est tardive, plus les chances de guérison sont minces.

À moins qu'il n'existe un jour un vaccin pour tous les cancers, ce qui risque de ne jamais arriver, dans la mesure où il existe autant de formes de la maladie qu'il existe de patients, la prévention primaire et la prévention secondaire constituent la défense la plus efficace mais coûtent incroyablement cher puisqu'elles ciblent l'ensemble d'une population, y compris les sujets qui ne présentent aucun risque ou un risque extrêmement faible. C'est la raison pour laquelle les spécialistes de santé publique tentent de circonscrire la population la moins vaste et la plus pertinente possible afin de la soumettre à un dépistage systématique, dépistage qui se doit d'être gratuit pour que ses chances de succès soient le plus élevées possible. La mammographie, par exemple, est préconisée tous les deux ans, en France, pour les femmes âgées de cinquante ans ou plus, cette prescription passant à une fréquence d'un an dès avant cinquante ans pour les personnes présentant un risque génétique ou des antécédents familiaux.

Des recherches avancées sont réalisées dans le monde entier pour développer des nouveaux marqueurs efficaces dans la prévention secondaire, c'est-à-dire le dépistage et le diagnostic précoces des maladies. En 2008, le biologiste américain Leroy Hood, soixante-dix-huit ans, est un scientifique de haut niveau qui a convaincu l'État du Luxembourg de financer, pour plus de cent millions de dollars, une étude dans laquelle son institut va essayer d'identifier des marqueurs protéiques permettant de prédire la survenue des maladies par l'analyse au cours du temps de toutes les protéines sanguines². Ainsi, le sang de toute la population luxembourgeoise serait étudié à intervalles réguliers pendant plus de dix ans.

Leroy Hood, en dehors de ses activités de recherche, a beaucoup réfléchi sur ce que doit être la médecine du troisième millénaire. En 1992, il fonde avec l'aide de Bill Gates le département de

biotechnologie moléculaire de l'université de l'État de Washington. Puis, huit ans plus tard, en 2000, il crée à Seattle l'Institute for System Biology (ISB), organisation indépendante, à but non lucratif, qui développe des stratégies et des technologies médicales. À partir de 2002, la vision de la médecine de demain de ce scientifique pluridisciplinaire se précise. D'abord, il promeut la médecine P2 (pour « prédictive et préventive »), puis P3 (prédictive, préventive et personnalisée). Il travaille désormais sur le concept de médecine P4 : prédictive, préventive, personnalisée, participative. Son pari ? Dans les années à venir, chaque individu aura à sa disposition des milliards de données qui lui permettront, à lui ainsi qu'à ses médecins, de procéder à des analyses en temps réel de son état général, afin d'optimiser son bien-être et de prévenir les maladies qui pourraient survenir. Le quatrième « P », celui de la médecine participative, signifie qu'il sera lui-même le pilote de sa propre santé, à travers la gestion de son sommeil, de son activité physique, de son alimentation, de son mode de vie en général et de l'utilisation des nouveaux tests prédictifs qui seront disponibles. Cette attitude proactive changera la manière même dont les systèmes de santé seront gérés. À travers la prise de conscience de chacun, la prévention peut devenir un outil puissant de lutte contre les maladies les plus meurtrières, au premier rang desquelles le cancer. C'est, selon Leroy Hood, une voie prometteuse pour ralentir le coût croissant de la prise en charge des affections les plus lourdes.

1. « Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, diagnostiquées entre 1989 et 2010, suivies jusqu'en 2013 », InVS, 2 février 2016.

2. <http://www.xconomy.com/seattle/2009/02/13/leroy-hoods-institute-gains-momentum-nine-years-after-starting-with-crazy-idea/#>

L'affaire de tous

De mes années d'études, je me souviens de cette observation du professeur Coppo. Imaginez deux personnes à qui l'on demande d'entrer dans une chambre froide pour aller y chercher un paquet. La première entre sans y penser, et attrape froid. La seconde, en revanche, se « prépare » avant d'y pénétrer. Il ne s'agit pas de passer un chandail, une écharpe ou un bonnet mais d'adopter une disposition d'esprit. Cette personne est consciente qu'elle va s'exposer au froid et prépare son corps à lui faire face. Et elle ressort de cette expérience indemne. Que signifie « se préparer » ? C'est un mystère. Cela indique que la préparation psychologique permet de ne pas être surpris, et de mettre nos forces, y compris immunitaires, en position de défense. Il existe aujourd'hui une discipline nommée neuro-immunologie qui étudie ces aspects et les relations entre système nerveux central, système neuroendocrinien et système immunitaire, mais elle n'en est encore qu'aux balbutiements. Ainsi, une étude réalisée par les National Institutes of Health, à Bethesda, a montré les bienfaits de la médecine de l'âme sur 300 patients atteints de maladies cardiovasculaires. La moitié des patients s'est vu proposer le programme Mind-Body mis en place par l'université de Stanford, en Californie, en plus des soins habituels. Ce programme consiste à permettre au patient de prendre en charge sa maladie à travers la méditation, l'écoute de son corps, la marche silencieuse... L'autre moitié ne bénéficiait que de soins traditionnels. Cinq ans plus tard, 20 % des patients du premier groupe ne montraient plus aucun signe de maladie cardiaque, 70 % étaient stabilisés et moins de 15 % avaient dû être opérés. Dans le second, aucun n'avait manifesté de signe d'amélioration et près de la moitié des patients avaient dû être opérés. C'est cela, être préparé, comme pour entrer dans une chambre froide.

Positions de combat

Le fait d'être en capacité de répondre à l'agression, de la gérer correctement, est fondamental, dans la lutte contre un cancer comme dans un combat de rue. Si vous marchez et que vous soyez agressé par surprise, tandis que vous pensez à autre chose, vous n'avez vraiment aucune chance de vous en tirer. Si vous êtes prévenu qu'un fou rôde dans les parages, vos yeux, vos oreilles, vos muscles sont en état d'alerte. C'est exactement ainsi que je voudrais que les bien-portants, qui sont des malades en puissance, se conduisent face au risque de cancer. Nous ne disposons pas actuellement de l'arme magique, c'est vrai. Mais le simple fait de se préparer, autrement dit de pratiquer la prévention primaire et secondaire, joue un rôle fondamental pour tuer le cancer.

Les maladies bactériennes ont reculé grâce aux antibiotiques, certes, mais aussi et surtout grâce aux changements intervenus dans la vie quotidienne : se laver les mains, vivre dans une maison propre... Quelle révolution, quand on se souvient qu'au siècle de Louis XIV il était considéré comme dangereux de se laver !

Chaque personne qui parvient à arrêter de fumer, qui maintient sa consommation d'alcool à un niveau raisonnable, qui évite de trop s'exposer au soleil, qui pratique une activité physique régulière, qui observe des habitudes d'alimentation saines, évitant par exemple de se mettre en situation de surpoids ou d'obésité, qui parvient à se soustraire autant que possible à des substances toxiques telles que l'amiante ou les particules fines liées à la pollution atmosphérique, chacune de ces personnes, donc, participe activement à la guerre contre le cancer. Sans compter que la conjugaison de tels comportements individuels contribue à modifier les standards sociaux, donc à les rendre plus évidents et pérennes pour les générations futures.

Tout comme l'hygiène corporelle, qui a joué un rôle majeur dans la lutte contre les infections bactériennes et les épidémies, est devenue une évidence pour tout un chacun (qui tolérerait aujourd'hui de vivre dans un logement sans salle de bains, alors que plus de 99 % des foyers français en sont équipés, contre 75 % seulement en 1978 ?), l'hygiène de vie au sens large doit aller de soi pour l'ensemble de la population.

Des mesures telles que l'interdiction de fumer dans les lieux publics, les bars et les restaurants, effectives en France depuis le

1^{er} janvier 2007, sont évidemment essentielles pour mettre en œuvre cette prévention primaire. Dix ans plus tard, fumer, qui a été considéré comme socialement valorisant pendant de longues années, est devenu un comportement très dévalué.

Évidemment, tous les citoyens ne sont pas égaux face au risque évitable. Comme le note une étude du CREDOC sur l'évolution du bien-être en France depuis trente ans¹, « une littérature abondante² met en évidence le lien entre niveau d'éducation, revenu et état de santé dans les pays développés ». Selon Mireille Elbaum, en France, « les différences de mortalité entre milieux sociaux ne se sont pas réduites entre le début des années 80 et le milieu des années 90. Elles se sont même accrues chez les hommes, avec un écart d'espérance de vie qui à 35 ans atteint sept ans entre les ouvriers et les cadres, et des disparités liées à la fois au diplôme, à la catégorie socio-professionnelle et aux revenus. On retrouve ces différences dans pratiquement tous les domaines de la morbidité, qu'il s'agisse des maladies cardiovasculaires ou du cancer, en passant par les accidents, les problèmes dentaires et la santé mentale. Elles persistent aussi en matière de recours à la prévention et aux soins, où la qualité des couvertures complémentaires joue un rôle déterminant[...] Cet écart grandissant entre la santé des hauts revenus et celle du reste de la population se reflète dans nos indicateurs subjectifs : en 2012, l'indice de santé ressentie montre un écart de plus de 32 points entre bas revenus et hauts revenus³. »

Les plus bas revenus, les catégories socioprofessionnelles les moins éduquées sont en vérité les moins perméables aux messages de prévention. C'est ainsi que, selon une enquête de l'Institut de veille sanitaire (InVS)⁴, 19 % des cadres et professions intellectuelles supérieures sont fumeurs, contre 37 % des ouvriers : un rapport qui varie presque du simple au double... et qui fabrique de terribles inégalités face au cancer.

En effet, la proportion des cancers liés aux prédispositions génétiques représente moins de 10 % des cas, alors que celle qui résulte de l'exposition à divers facteurs environnementaux, donc de risques évitables, liés aux modes de vie et aux comportements, est estimée à 40 %. La moitié restante résulte de causes encore non détectées, et vraisemblablement multifactorielles, à la fois génétiques, environnementales et comportementales.

L'irruption d'Internet dans notre vie quotidienne, de surcroît, change considérablement le rapport des patients à la maladie. Ils peuvent, dès le diagnostic posé, se renseigner sur des forums, lire des articles de vulgarisation, avoir accès à des témoignages. Cette recherche d'information peut parfois se révéler terriblement

anxiogène, mais elle comporte aussi un avantage considérable : celui de voir le patient prendre en charge sa maladie, pour apprendre à vivre avec et la tenir en respect si possible.

Les institutions, de leur côté, redoublent d'efforts pour promouvoir l'information éclairée des malades. Ainsi, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publie la liste des essais cliniques en cours en France, tandis que l'Institut national du cancer (INCa) fait de même pour les essais qui relèvent de la cancérologie. Ces sites précisent les critères d'inclusion (sexe, âge, type de cancer...), l'état d'avancement de l'essai et les établissements de santé qui y sont associés. Pour l'instant, les résultats obtenus ne sont toutefois pas rendus publics. C'est une nouvelle étape à franchir.

À la prévention primaire s'ajoute la prévention secondaire, qui est destinée spécifiquement aux sujets à risque. C'est à eux que s'adressent les différentes formes de dépistage actuellement proposées, telles que le test Pap, la mammographie ou encore la coloscopie. La prévention dite « tertiaire », n'étant qu'un pis-aller puisqu'elle concerne les personnes chez lesquelles la maladie a déjà été diagnostiquée : il est préférable, en effet, qu'un patient atteint d'un cancer de la vessie ou du poumon arrête de fumer...

Révolution en marche

L'une des grandes révolutions en marche consiste en la diffusion de la prévention secondaire, sous forme de dépistage de masse. Rêvons un peu et imaginons, en effet, que le test ISET soit systématiquement pratiqué à chaque prélèvement sanguin. Le coût, aujourd'hui, est encore trop élevé mais il peut diminuer très rapidement. Dès lors, chaque personne qui fait une prise de sang trouvera dans ses résultats, en plus de la traditionnelle formulation sanguine, la recherche des cellules rares, qui permet de déceler non seulement une tumeur naissante et invasive mais peut-être un jour d'autres pathologies. C'est là une illustration extraordinaire du fameux « P » mis en avant par Leroy Hood : « P » comme « prédictive ». Ce serait aussi une manière de rendre cette proposition d'analyse moins anxiogène pour les personnes qui se soumettent à la prise de sang : il ne serait pas nécessaire de mentionner que la recherche des cellules rares consiste à tenter de déceler un cancer. De façon analogue, quand on se soumet actuellement à une prise de sang pour numération et formule sanguine (NFS), on ne pense pas que cette analyse peut détecter une leucémie, et pourtant c'est le cas.

Cette solution du prélèvement sanguin, à terme moins coûteux et moins désagréable que, par exemple, une mammographie ou une coloscopie, ne doit pas se substituer à ces modes de détection qui ont fait leurs preuves. En effet, ils détectent les masses dans les tissus, alors qu'ISET détecte la diffusion du cancer dans le sang. Il faut au contraire combiner les diagnostics précoces, car ils sont complémentaires. Il est nécessaire de faire entrer dans tous les esprits le fait que se livrer à ces différents examens est une question de vie ou de mort. Donc une option qui ne se discute pas. La guerre sera gagnée le jour où chacun s'y soumettra de façon routinière, sans même y penser.

-
1. Publiée le 23 avril 2013.
 2. Eikemo Terje A., Huisman Martijn, Bambra Clare et Kunst Anton E., « Health inequalities according to educational level indifferent welfare regimes : a comparison of 23 European countries », in *Sociology of Health & Illness*, 2008, 30 : 565-582 ; Kunst Anton E., Bos Vivian *et al.*, « Trends in socioeconomic inequalities in self-assessed health in 10 European countries », in *International Journal of Epidemiology*, août 2004.
 3. Mireille Elbaum, « Les inégalités sociales de santé, une question politique oubliée », interview pour l'Observatoire des inégalités, 2007. <http://www.inegalites.fr/spip.php?article628>
 4. Delphine Lauzeille, Jean-Luc Marchand et Marion Ferrand « Consommation de tabac par catégorie socioprofessionnelle et secteur d'activité, outil méthodologique pour l'épidémiologie », étude réalisée à partir des résultats de l'enquête décennale santé 2002-2003.

Conclusion

En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers en France est estimé à plus de 385 000 (211 000 hommes et 174 000 femmes) en France métropolitaine, les cancers de la prostate, du sein, du côlon-rectum et du poumon étant les plus fréquents. Au cours de cette même année, le nombre de décès par cancer, toujours en France métropolitaine, s'élève à 149 500 (84 100 hommes et 65 400 femmes). Le cancer du poumon demeure le plus meurtrier chez les hommes, devant ceux du côlon-rectum et de la prostate. Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui est le plus ravageur, suivi par ceux du poumon et du côlon-rectum.

En 2012, ces chiffres étaient respectivement de 355 000 (200 000 hommes et 155 000 femmes) pour les nouveaux cas et de 148 000 (85 000 hommes et 63 000 femmes) pour la mortalité.

Il est donc à noter qu'en trois ans l'augmentation des nouveaux cas de cancers (+ 8,4 %) est beaucoup plus importante que celle de la mortalité (+ 1 %).

C'est encourageant, mais insuffisant. Une première victoire sera remportée lorsque le nombre de décès par cancer diminuera d'une année sur l'autre.

Aucune piste ne doit être négligée pour parvenir à ce premier résultat, depuis les traitements immunitaires par thérapie génique jusqu'aux médicaments ciblés et personnalisés. Néanmoins, ce ne sont pas les thérapeutiques mises en œuvre une fois que le cancer s'est répandu qui permettront de tuer le cancer. Car une fois que celui-ci a diffusé dans l'organisme et a produit des métastases, il devient très difficile de le mettre hors d'état de nuire. Puisque ce tueur en série est très difficile à vaincre une fois qu'il a installé sa machine de mort, il est indispensable de le désarmer avant qu'il ait

commencé à passer à l'action.

Tous les diagnostics précoces ont eu par le passé un impact beaucoup plus frappant que la thérapeutique. Le test Pap sauve neuf femmes sur dix, qui seraient sans lui décédées d'un cancer du col de l'utérus. La mammographie évite des dizaines de milliers de morts par cancer du sein chaque année. La coloscopie accomplit la même œuvre salubre concernant le cancer du côlon. Il est incompréhensible qu'avec des résultats aussi spectaculaires – bien plus qu'avec n'importe quel médicament –, l'argent privé soit, encore aujourd'hui, investi plus massivement pour tenter de soigner la maladie quand elle est déjà installée plutôt que pour prévenir son apparition et sa diffusion.

Cet état d'esprit des investisseurs doit changer au plus vite. Et il changera fatalement si l'opinion publique exerce une forte pression en ce sens. Il n'y a pas de raisons qu'elle ne se saisisse pas de cet enjeu.

C'est en effet une chance énorme de pouvoir généraliser un test sanguin qui n'est pas invasif, qui est sensible et qui est spécifique, autrement dit qui ne détecte pas des maladies qui n'existent pas (faux positifs), et qui ne rate pas des cellules tumorales en train de se répandre dans l'organisme (faux négatifs).

Mon souhait le plus cher est que le test ISET devienne partie intégrante de toute prise de sang, comme c'est le cas pour la numération et la formule sanguine, qui fournissent une analyse quantitative et qualitative des éléments contenus dans le sang. Un tel examen de routine permettra, pour un coût extrêmement modique, de détecter la présence de cellules tumorales circulantes souvent avant même qu'une tumeur devienne détectable et en tout état de cause avant qu'elle soit parvenue à créer des métastases. En cas de résultat positif, il conviendra dans un premier temps de démasquer l'identité de ces cellules cancéreuses, reconnaissables aux transcrits et protéines qu'elles engendrent. Une fois ce travail d'identification réalisé, l'organe d'où proviennent ces cellules tumorales circulantes sera à son tour déterminé. Il suffira alors de mettre en œuvre une surveillance adaptée, le plus souvent sous forme d'imagerie médicale. C'est ainsi que le professeur Paul Hofman a procédé lors de son étude sur un échantillon de gros fumeurs, qui présentaient un facteur de risque accru de développer un cancer du poumon. Les scanners réalisés chaque année ont permis, chez cinq d'entre eux, d'intervenir au premier stade de la maladie, alors qu'elle était encore totalement asymptomatique, et qu'elle le serait probablement restée de longs mois voire des années.

Des développements futurs pourraient nous permettre de traiter

les cancers dès leur début, sans recourir à la chirurgie, par des traitements ciblés et courts, comme on fait actuellement avec les antibiotiques au début d'une infection bactérienne. D'autres pourraient utiliser les CCC pour immuniser les patients contre leurs propres cellules tumorales afin de les éliminer partout où elles sont et de la façon la plus naturelle.

Ce sont là les voies de l'avenir. Il est nécessaire de les emprunter sans tarder, car la guerre contre le cancer est aussi une course contre la montre. J'espère pouvoir voir les progrès obtenus grâce à ce diagnostic précoce de mon vivant. Mais si ce n'est pas le cas, ce n'est pas grave. Je considère que j'ai eu tant de chance, déjà, de trouver une piste et un moyen sûr, efficace et abordable d'en finir avec cet assassin abominable. Je le devais à tous mes malades, à commencer par le « patient zéro ».

L'horizon de la fin du cancer comme maladie mortelle et terrorisante est proche. On peut déjà le prévoir à quelques dizaines d'années. Ce délai dépend des efforts, de l'énergie et des moyens qui seront déployés dans la bonne direction. Je suis convaincue que, bientôt, nous aurons tué le cancer. Cela ne signifie pas qu'il aura disparu de la surface de la planète, mais qu'il ne sera plus aussi assassin que maintenant. Autrement dit que le diagnostic précoce aura réduit de façon spectaculaire la mortalité par cancer. Les maladies bactériennes existent toujours, mais elles ne tuent presque plus. Pour le cancer, ce sera pareil. Le chemin est tracé, il ne reste plus qu'à le suivre avec courage et détermination.

C'est à ce combat que j'ai voué ma vie. C'est un combat sans merci et sans trêve. Je le mènerai jusqu'au bout.

Départ

*En réalité
il n'y a pas de barrière
Le passé
n'est pas derrière
Le présent
n'est pas juste devant
Et le futur
ne peut pas faire peur*

*Il n'y a pas d'adieux
de personnes et de lieux*

*Ils restent en nous
sans faille
où que l'on aille
partout*

*Surtout n'oublie pas
le monde est en toi*

*L'espace et le temps
de tous les temps
sont tes biens
Le monde t'appartient*

*Et partout où tu seras
ma lumière te suivra*

LEXIQUE DES SIGLES

ADN : Acid désoxyribonucléique

AFP : Alpha-foetoprotéine

ARN : Acid ribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CCC : Cellules cancéreuses circulantes

CRO : Contract research organization

CTC : Cellules tumorales circulantes

FDA : Food and Drug Administration, l'agence du médicament américaine

ISCT : Isolation by Size of Tumor Trophoblastic cells

NCI : National Cancer Institute

PCR : Polymerase chain reaction

PSA : Prostate Specific Antigen

REMERCIEMENTS

À Sylvie
pour m'avoir demandé ce livre
alors qu'au fond de moi
j'en rêvais déjà

À François
mon éternel merci
car ce texte sans lui
n'aurait jamais abouti

À mon amie Brigitte
compagne de lutte
pour le travail et pour la vie
quoi qu'il arrive
sans oublier son cher Yvan
et leur passion pour l'art

À Claire et Ray
pour leur vie
de science et d'amour,
un modèle pour toujours

À tous mes collaborateurs
qui se battent avec moi
et que je porte toujours
dans mon cœur

À mes chers patients
jamais oubliés
et qui m'ont donné
la force d'avancer

À tous mes lecteurs
pour qu'ils lisent dans mon cœur
et marchent avec moi
avec foi
sachant qu'ensemble
on y arrivera

Table

Couverture

Page de titre

Copyright

Dédicace

Exergue

Introduction

1. Le « patient zéro »

2. Au temps des pharaons, déjà...

3. La maison dans le village

4. Fini ou infini ?

5. Une vocation

6. Amoureuse... de la médecine

7. Les leçons du professeur Coppo

8. Un livre et un mariage

9. La traversée des Alpes

10. Connaître l'ennemi

11. Le diagnostic précoce : une évidence !

12. La traque

13. Le tueur démasqué

14. Giovanna et les autres

15. Science business

16. Astérix et les Romains

17. La machine magique

18. Vouloir tout !

19. Prévenir pour mieux guérir

20. L'affaire de tous

Conclusion

Lexique des sigles

Remerciements